

Les biothérapies dans les vascularites systémiques

Le point de vue du clinicien

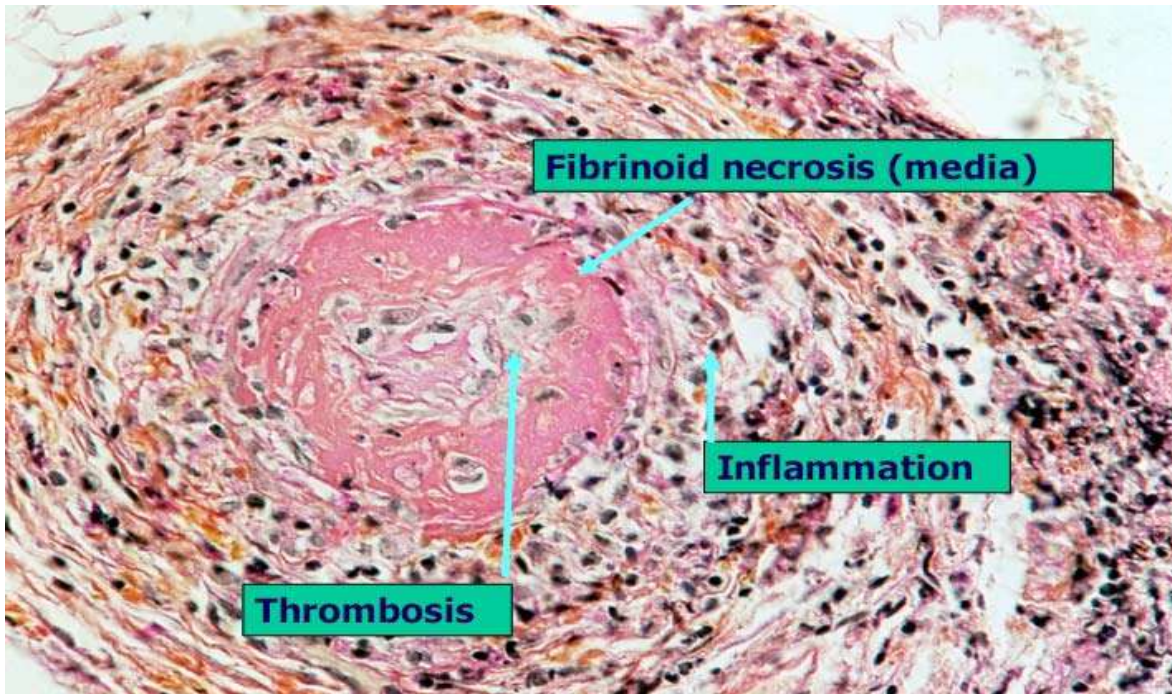
N.DAMMENE-DEBBIH
Médecine interne
HCA

**7^{ème} Congrès National et 3^{ème} Congrès Francophone de
Médecine Vasculaire
Alger (hôtel El Aurassi) 21 et 22 Avril 2017**



LES VASCULARITES

Affections hétérogènes

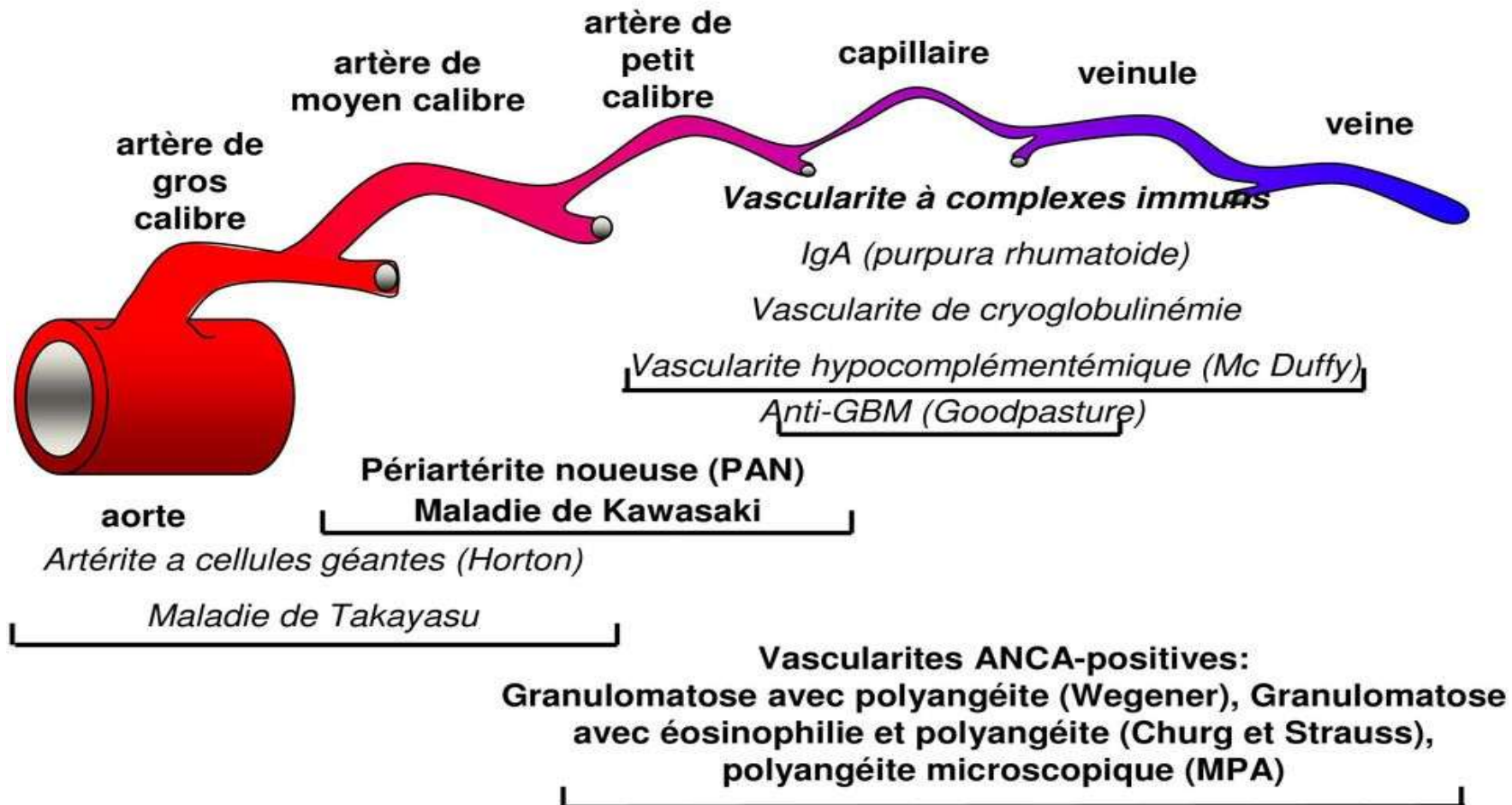


inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins **artériels** et/ou **capillaires** et/ou **veineux** entraînant des sténoses ou des occlusions multifocales par thrombose ou prolifération intimale.

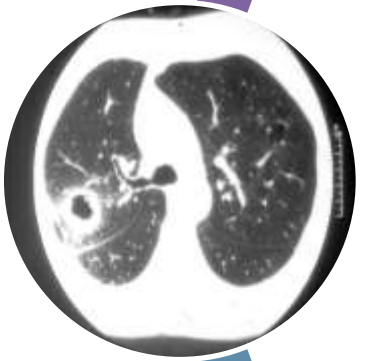
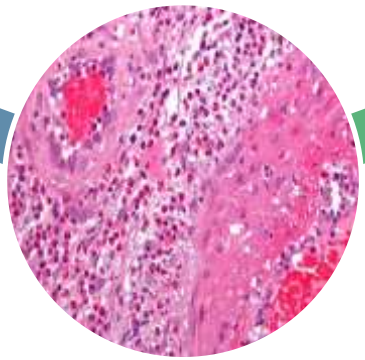
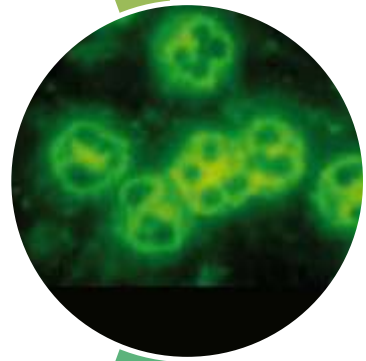
LOCALISATION PRÉFÉRENTIELLE DES VASCULARITES PRIMITIVES D'APRÈS

LA CLASSIFICATION DE CHAPEL HILL REVISEE

(Jennette JC *Arthritis Rheum* 2012)



**Diagnostic
de
Vascularite**

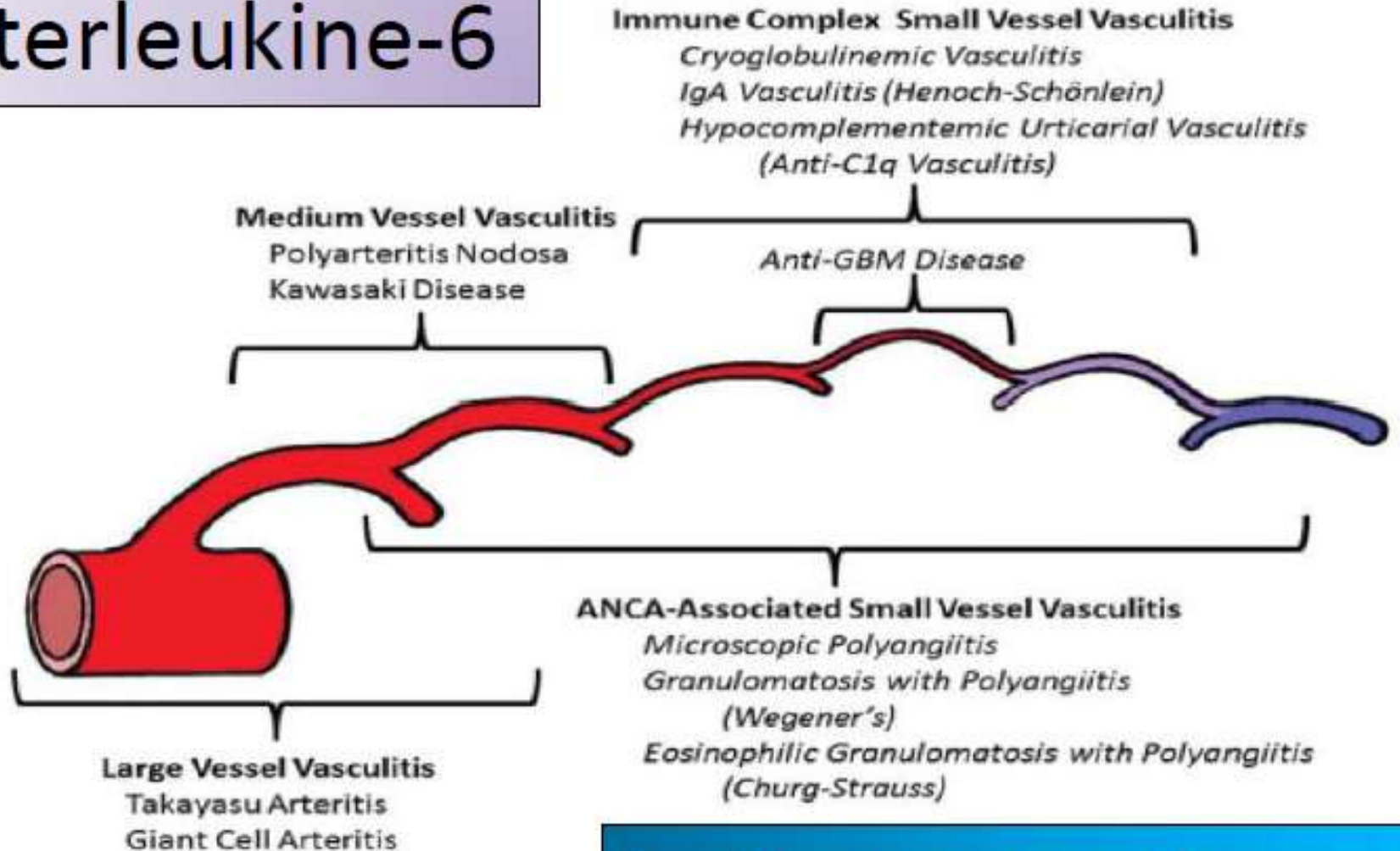


Cibles pathogéniques des biothérapies

- **Lymphocyte B** (CD20, CD22)
- **Lymphocyte T**
- **Auto-anticorps** : ANCA
- **Cytokines** :
 - **TNF alpha, IL6, IL1** etc....
 - B Lymphocyte stimulator (Blys)
- Molécules de co-stimulation
 - **CTLA 4/ CD 28**
- Complément.

Tumor Necrosis Factor

Interleukine-6



Ly B et auto-Ac

Outils d'évaluation thérapeutiques

- **score pronostique:**

FFS: Five Factors Score

- **scores d'activité:**

BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score

DEI: Disease Extend Index

- **score de séquelles:**

VDI : Vascular Damage Index

Score élaboré en 1996 et ne concernait pas la granulomatose avec polyangéite (GAP)

FFS (Five Factor Score) MPA/EGPA/PAN:

- Protéinurie > 1g / 24 h
- Créatinémie > 140 umol/L
- Atteinte gastro-intestinale spécifique
(hémorragie digestive, perforation, infarctus mésentérique...)
- Cardiomyopathie spécifique
(sauf péricardite, TRD supraventriculaires bénins)
- Atteinte neurologique centrale spécifique
(AVC, pachyméningite, atteinte pituitaire, des paires crâniennes...)

Mortalité à 5 ans

FFS = 0 : 12% / FFS = 1 : 26% / FFS > 1 : 46%

FFS (Five Factor Score) MPA/EGPA/PAN/**GAP**:

- Age > 65 ans
- Créatinine sérique > 150 umol/L
- Atteinte gastro-intestinale spécifique
(*hémorragie digestive, perforation, infarctus mésentérique...*)
- Cardiomyopathie spécifique
(*sauf péricardite, TRD supraventriculaires bénins*)
- Absence d'atteinte ORL (+1)

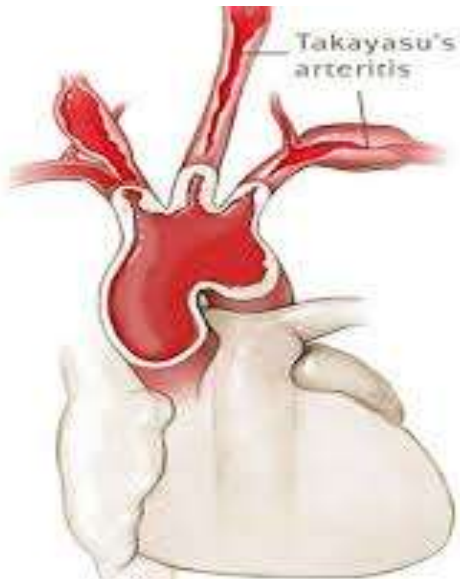
Mortalité à 5 ans

FFS = 0 : 9% / FFS= 1 : 21% / FFS > 1 : 40%

The Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)

	Persistent	New/Worse	None	
6. GENERAL			Δ_1	
a. arthralgia/arthritis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
b. fever (≥ 38.0 °C)	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
7. CUTANEOUS			Δ_1	
a. purpura	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
b. skin ulcer	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
c. * gangrene	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
8. MUCOUS MEMBRANES/EYES			Δ_1	
a. mouth ulcers	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
b. conjunctivitis/episcleritis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
c. retro-orbital mass/proptosis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
d. uveitis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
e. * scleritis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
f. * retinal exudates/hemorrhage	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
9. EAR, NOSE & THROAT			Δ_1	
a. bloody nasal discharge/nasal crusting/ulcer	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
b. sinus involvement	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
c. swollen salivary gland	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
d. subglottic inflammation	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
e. conductive deafness	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
f. * sensorineural deafness	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
10. CARDIOVASCULAR			Δ_1	
a. pericarditis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
11. GASTROINTESTINAL			Δ_1	
a. * mesenteric ischemia	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
12. PULMONARY			Δ_1	
a. pleurisy	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
b. nodules or cavities	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
c. other infiltrate secondary to WG	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
d. endobronchial involvement	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
e. * alveolar hemorrhage	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
f. * respiratory failure	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
13. RENAL			Δ_1	
a. hematuria (no RBC casts) ($\geq 1+$ or ≥ 10 RBC/hpf)	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
b. * RBC casts	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
c. * rise in creatinine $>30\%$ or fall in creatinine clearance $>25\%$		<input type="radio"/>		
<i>Note: If both hematuria and RBC casts are present, score only the RBC casts (the major item).</i>				
14. NERVOUS SYSTEM			Δ_1	
a. * meningitis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
b. * cord lesion		<input type="radio"/>		
c. * stroke		<input type="radio"/>		
d. * cranial nerve palsy		<input type="radio"/>		
e. * sensory peripheral neuropathy		<input type="radio"/>		
f. * motor mononeuritis multiplex		<input type="radio"/>		
15. OTHER (describe all items and * items deemed major)			Δ_1	
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
16. TOTAL NUMBER OF ITEMS:				
a.	b.	c.	d.	
_____	_____	_____	_____	
Major New/Worse	Minor New/Worse	Major Persistent	Minor Persistent	

Biothérapie dans les vascularites des gros vaisseaux



Prometteurs, mais

Anti-TNF et maladie de HORTON (GCA)

Essai randomisé contrôlé en double insu contre placebo*.

- **infliximab** 5 mg/kg
- 44 patients (28 IFX+GC)/16 placebo+GC
 - S22: pas d'épargne C, rechutes lors de dégression des GC.
 - majoration **risque infectieux (71% vs 56%)**

2 autres études anti- TNF non concluantes**:

- Seror R. *Ann Rheum Dis* 2013 (**ADA**)
- Martínez-Taboada VM. *Ann Rheum Dis* 2008 (**ETA**)

* Hoffman GS. *Ann Intern Med* 2007

** Seror R. *Ann Rheum Dis* 2013

Anti-TNF et maladie de HORTON (GCA) réfractaire

Résultats intéressants

Données d'une étude pilote ouverte et de cas rapportés:

- Cantini F. Arthritis Rheum 2001. (4 cas)**(IFX)**.
- Andonopoulos AP. Ann Rheum Dis 2003 **(IFX)**.
- Ahmed MM. Clin Rheumato 2007 **(ADA)**.

Tocilizumab et maladie de HORTON (GCA) récente ou réfractaire

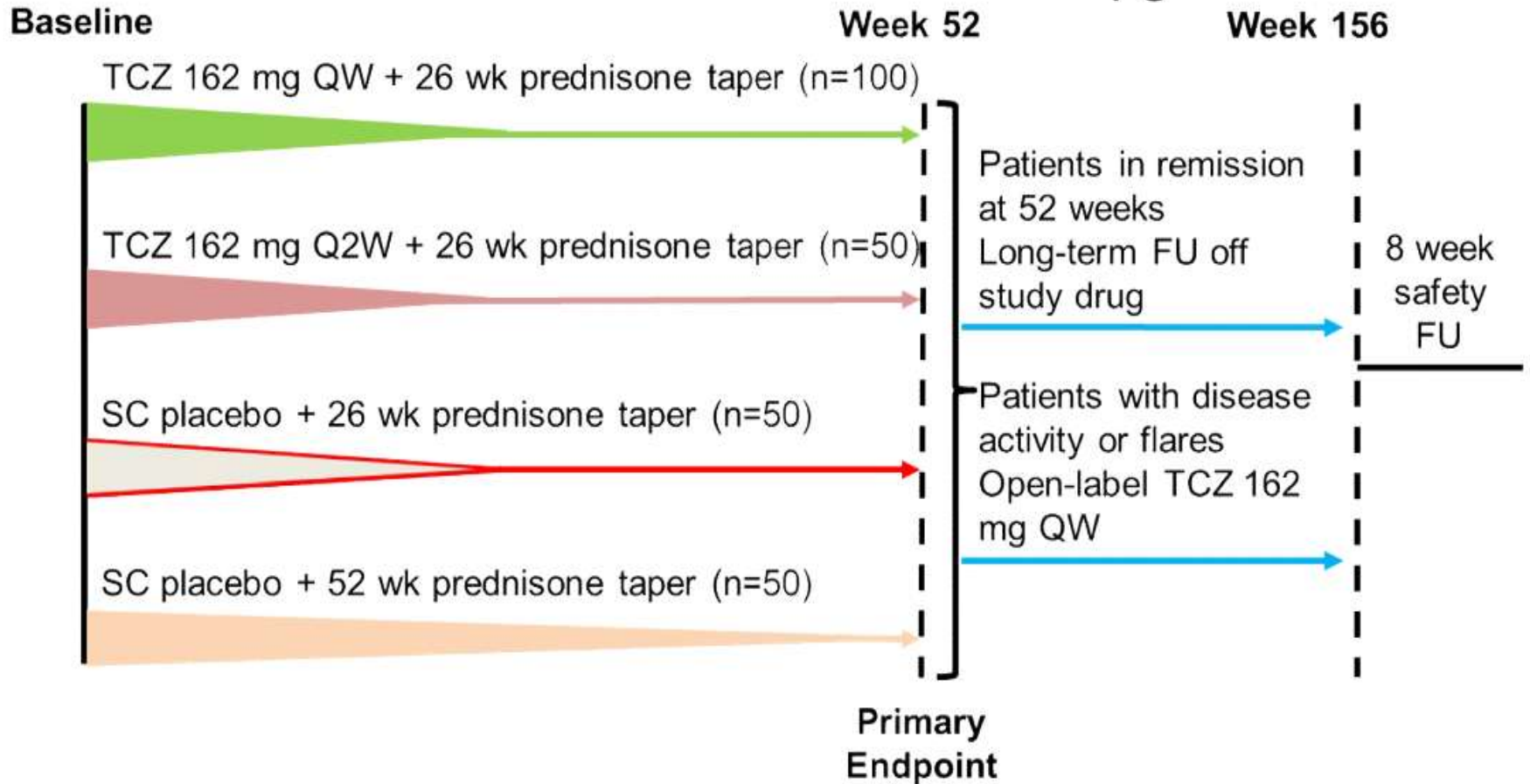
Résultats encourageants +++.

- **GiACTA trial*** (étude de phase III, multicentrique, randomisée et en double aveugle contrôlée par placebo).
- Un essai avec le sirukumab (**SERRENA**), un autre anti-IL6 est envisagé mais n'a pas débuté.

GiACTA

Part 1
52 week double-blind

Part 2
104 week open-label extension / long-term FU



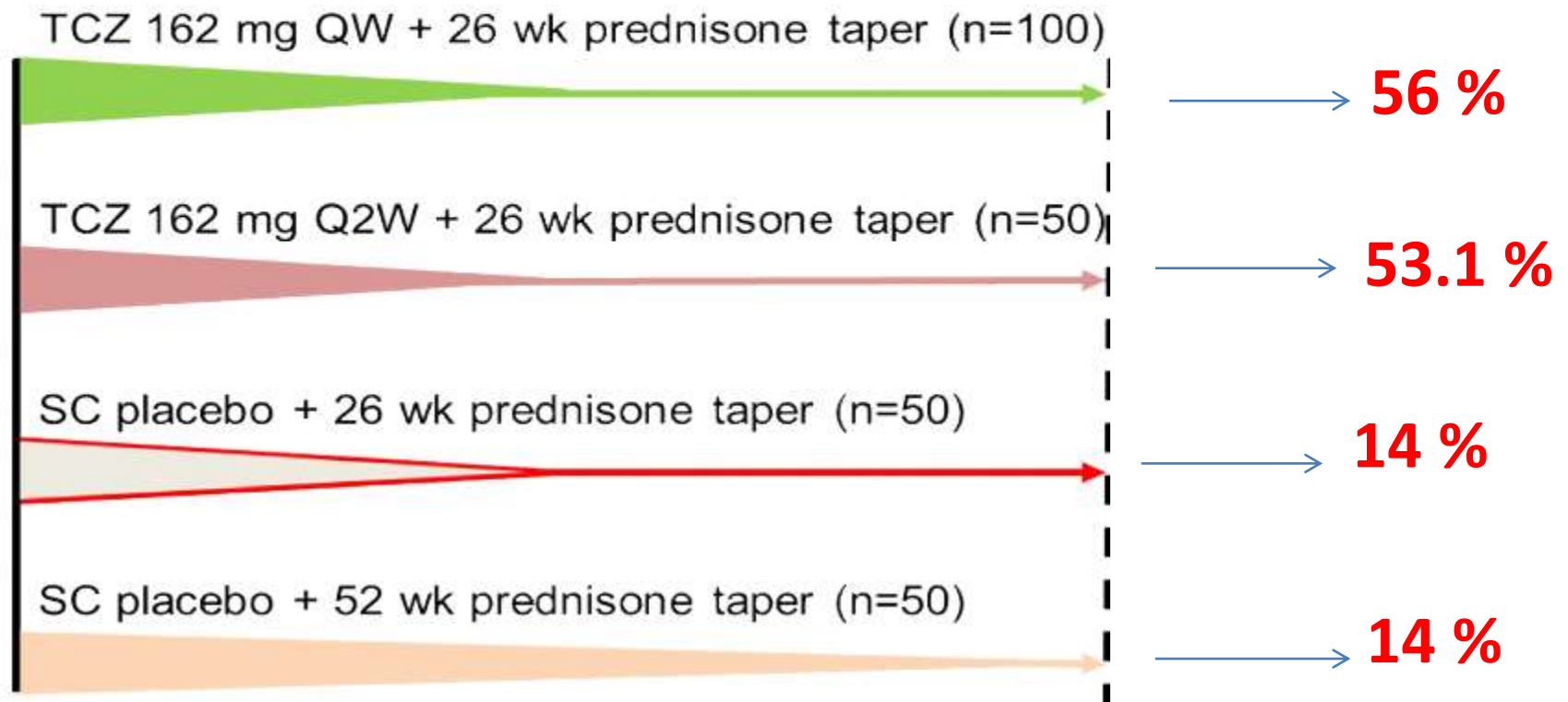
GiACTA: résultats

Part 1

52 week double-blind

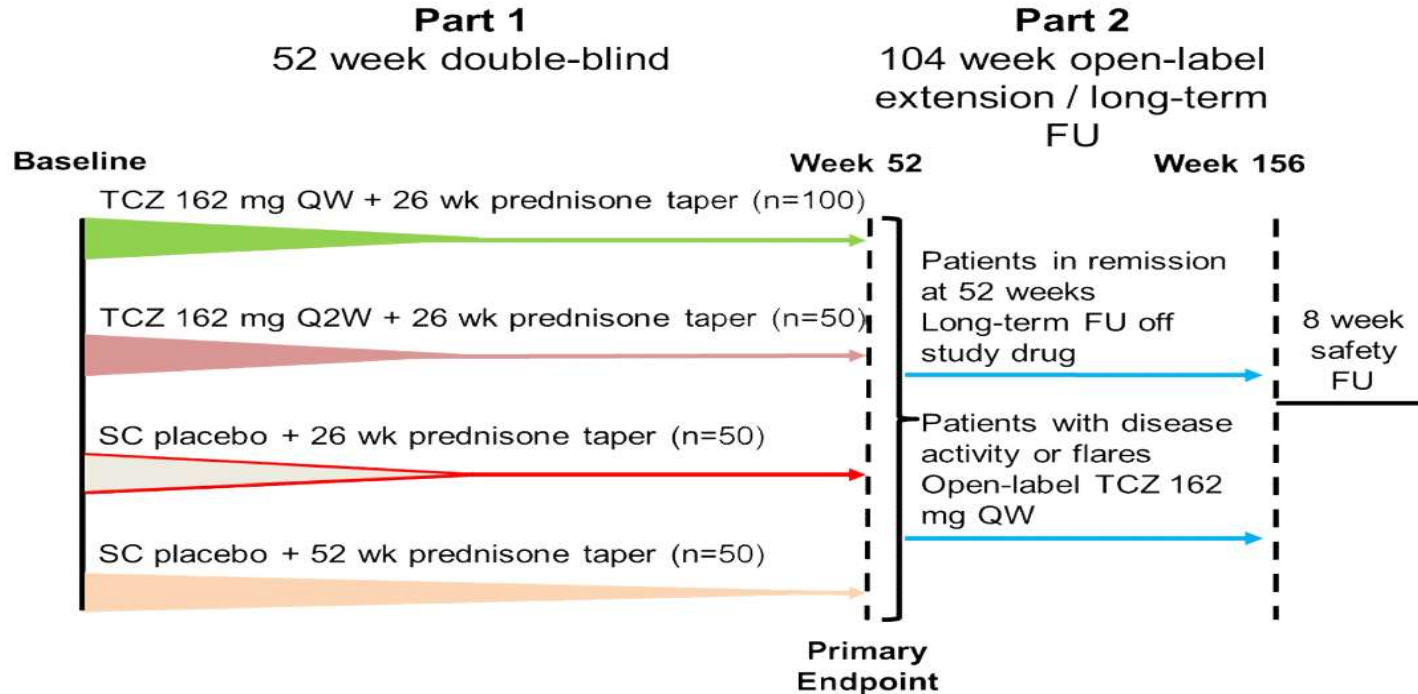
Rémission persistante
sans CS

Baseline



La tolérance globale a été la même dans les 4 groupes avec cependant plus d'arrêts du traitement pour effets indésirables dans les groupes tocilizumab (15 à 18% versus 10 à 12%).

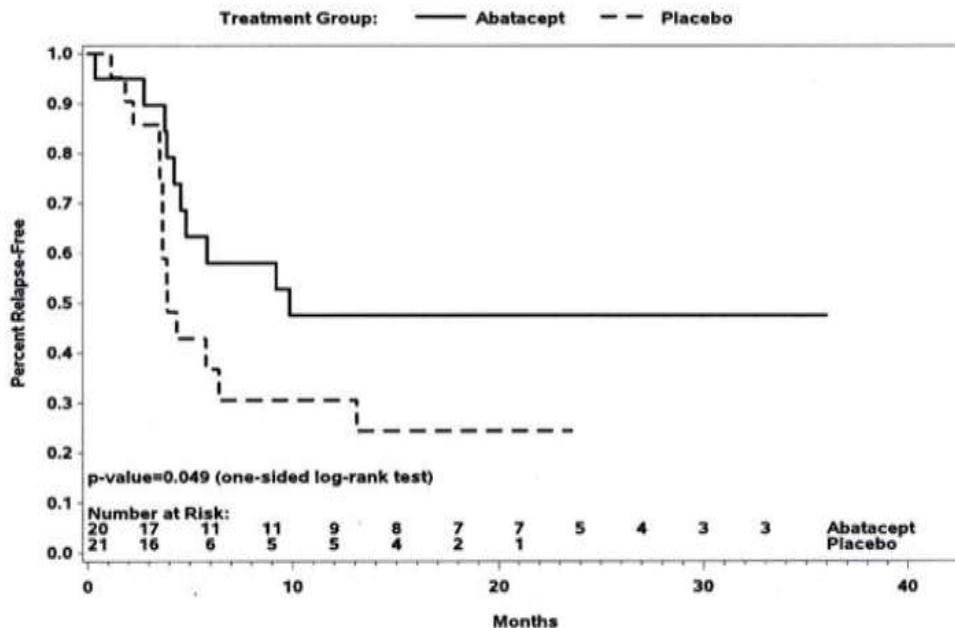
GiACTA



la FDA a accordé un « Breakthrough Therapy Designation » ce qui garantit une procédure d'AMM accélérée.

A Randomized Double-Blind Trial of Abatacept and Glucocorticoids for the Treatment of Giant Cell Arteritis

Figure 1. Relapse-free survival comparing treatment with abatacept to placebo in patients with giant cell arteritis.



- 49 patients récents ou en rechute
- à 12 mois: survie sans rechute 48% sous **Abatacept + CS**/31% placebo (p=0.049).
- médiane de survie: 9.9mois **Abatacept+CS**/3.9mois placebo (p=0.023)
- Aucune différence n'a été observée en termes de fréquence et de sévérité des effets indésirables, y compris infectieux.

Ustekinumab for the Treatment of Refractory Giant Cell Arteritis

Richard Conway

90 mg en s/c : sem 1 / sem 4 /puis toutes les 12 sem.

Conclusion:

Ustekinumab permitted a significant reduction in steroid dose and of other immunosuppressants in patients with refractory GCA. The efficacy of ustekinumab in GCA warrants further investigation in a randomized controlled trial.

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

Open Label Study to Test the Safety and Efficacy of Ustekinumab in Patients With Giant Cell Arteritis.

20 patients : 90 mg en s/c : sem 4 / sem 12 /sem 20/sem 28/sem 36/sem 44 **versus** prednisone avec dégression en 6 mois. (résultats 2020).

Biothérapies et maladie de Takayashu

POURQUOI ?

GC efficaces mais !!!

- Rechutes et cortico-dépendance chez **> 2/3** des patients.*
- **46 à 84 %** des patients nécessiteront un autre traitement d'épargne cortisonique.**
- IS conventionnels (MTX, AZA, MMF): effet limité dans l'épargne cortisonique.***

*Unizony S. Curr Opin Rheumatol 2013.

** Kötter I. Clin Exp Rheumatol 2012.

*** Shinjo SK. Clin Rheumatol 2007.

Biothérapies et maladie de Takayasu

[Curr Opin Rheumatol](#). 2014 Jan;26(1):7-15.

Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: an update on use of biologic therapies.

[Clifford A](#) [Hoffman GS](#).

Abstract

PURPOSE OF REVIEW:

To critically review recent advances in medical management of Takayasu arteritis, with a special focus on the rationale and evidence to support the use of biologic agents in this disease.

RECENT FINDINGS:

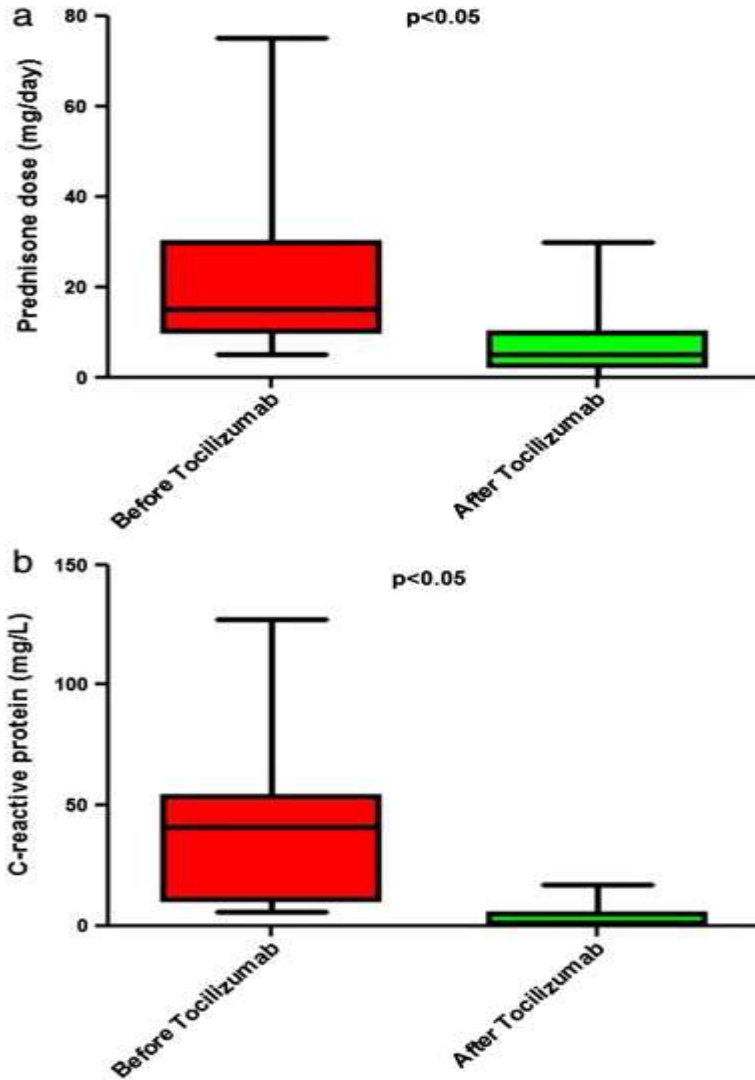
Multiple case series and observational studies support the use of anti-tumor necrosis factor (TNF) medications, in particular infliximab, in patients who relapse upon tapering steroids and/or adding nonbiologic immunosuppressive agents. However, these medications must be continued to maintain effect, and often patients require increased doses over time. Tocilizumab and rituximab have been shown to lead to improved disease activity in small numbers of Takayasu's patients, including those refractory to anti-TNF treatment.

SUMMARY:

Anti-TNF agents are recommended for the treatment of Takayasu's patients who are **unable to taper prednisone despite treatment with a non biologic immunosuppressive medication**. Whether these biologic agents should be considered earlier in the treatment algorithm of these complicated patients remains an area of interest. **Tocilizumab** and **rituximab** may also be of benefit in refractory patients. Prospective randomized controlled trials are needed to confirm these findings.

Diminution des corticoïdes et de la CRP sous TOCI

Abisror N, et al. Autoimmun Rev 2013



Take-home messages

- Tocilizumab could be an effective therapy in **refractory** Takayasu arteritis.
- Tocilizumab could permit a **rapid clinical and biological improvement** in Takayasu arteritis.
- Tocilizumab has a **steroid-sparing** effect in Takayasu arteritis



Avant Tocilizumab
Après Tocilizumab

ABATACEPT et TAKAYASHU

Rheumatology News.

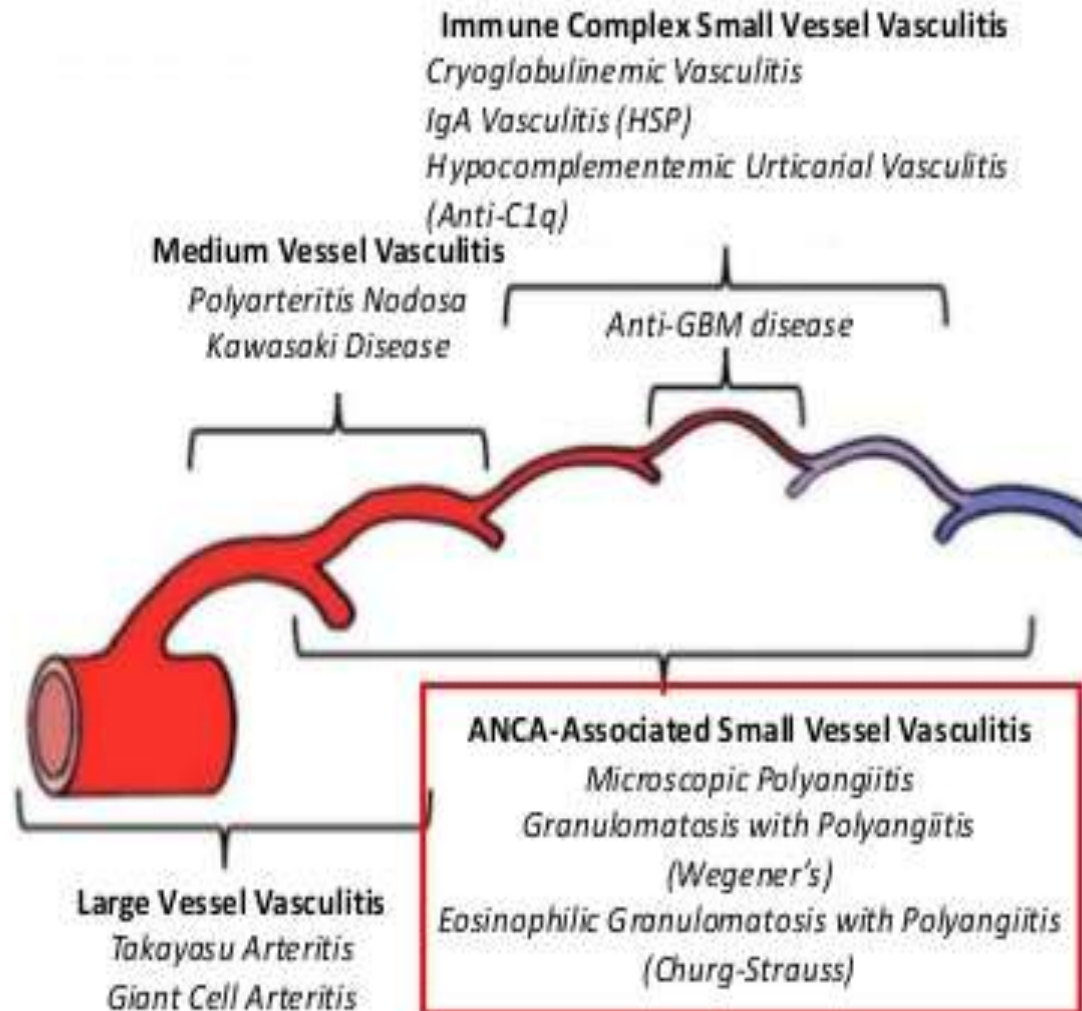
Abatacept efficacy differs in trials of giant cell and Takayasu's arteritis

Publish date: January 31, 2017

Conclusion: based on the study results, Abatacept is not appropriate in clinical practice to treat TAK.

Biothérapies dans les vascularites à ANCA

The spectrum of primary vasculitic diseases



Progrès thérapeutiques

1950 : pas de traitement, 80 % de mortalité à 5 ans.

CS seuls : 50 % de mortalité à un an.

Cyclophosphamide + CS survie de 80 % à 8 ans.

BIOThERAPIE ?

Biothérapies dans les vascularites à ANCA

– **Lymphocyte B** (CD 20+)

RITUXIMAB

RAVE/RITUXVAS/MAINRITSAN

– **TNF:**

anti-TNF: **WGET** (**Etanercept**) et **Infliximab**

– **Auto-anticorps:**

échanges plasmatiques : **MEPEX**

– **Co-stimulation** : CTLA4- Ig (**Abatacept**)

Le RITHUXIMAB dans les vascularites à ANCA

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis

John H. Stone, M.D., M.P.H., Peter A. Merkel, M.D., M.P.H., Robert Spiera, M.D.,

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

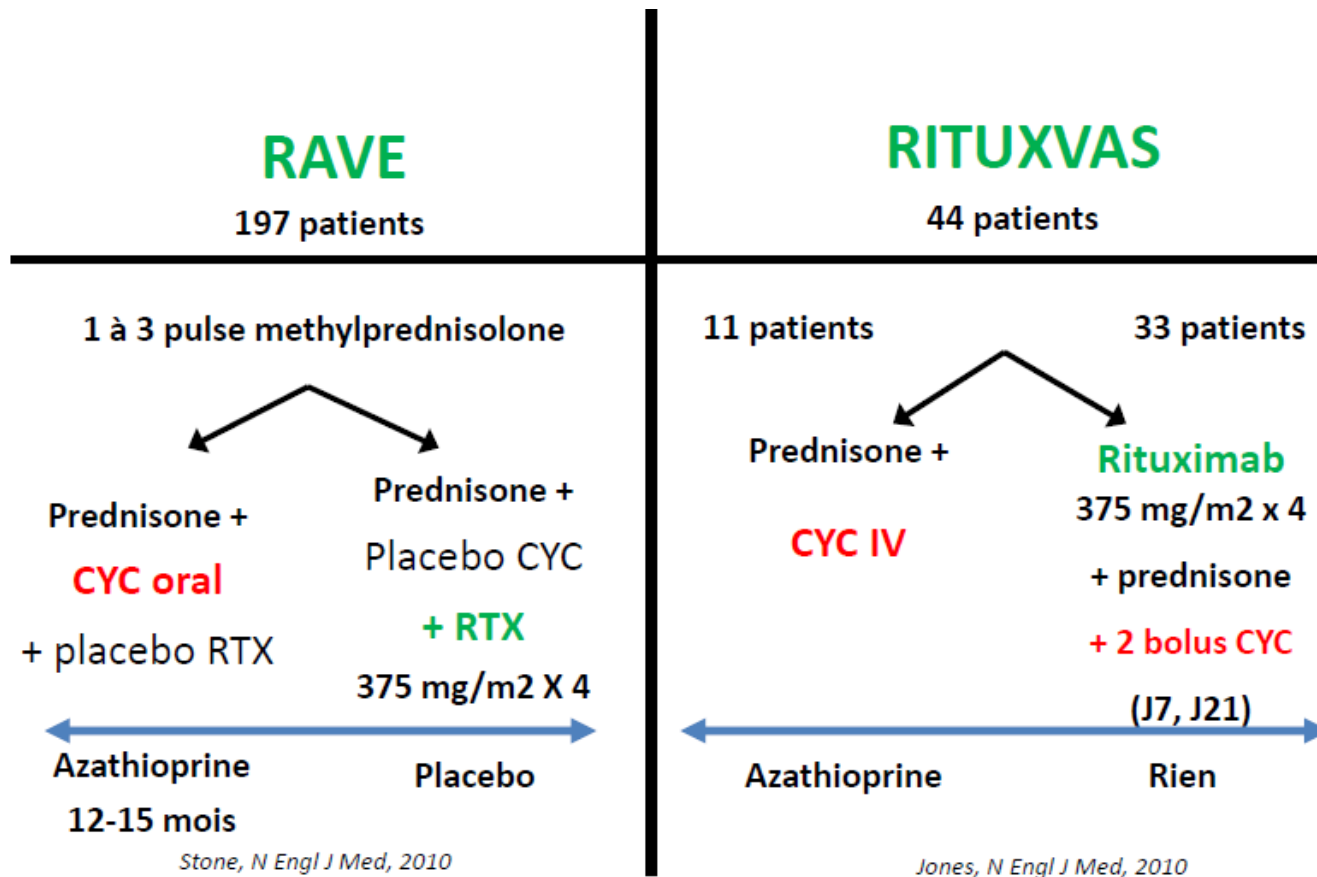
JULY 15, 2010

VOL. 363 NO. 3

Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis

Rachel B. Jones, M.R.C.P., M.D., Jan Willem Cohen Tervaert, M.D., Ph.D., Thomas Hauser, M.D., Raashid Luqmani, D.M., F.R.C.P., F.R.C.P.(E.), Matthew D. Morgan, M.R.C.P., Ph.D., Chen Au Peh, F.R.A.C.P., Ph.D., Caroline O. Savage, Ph.D., F.R.C.P., F.Med.Sci., Märten Segelmark, M.D., Ph.D., Vladimir Tesar, M.D., Ph.D., Pieter van Paassen, M.D., Ph.D., Dorothy Walsh, B.S.C.N., Michael Walsh, M.D., F.R.C.P.(C.), Kerstin Westman, M.D., Ph.D., and David R.W. Jayne, M.D., F.R.C.P., for the European Vasculitis Study Group

Le RITHUXIMAB dans les vascularites à ANCA



ETUDE RAVE : RESULTATS

Objectif principal atteint : BVAS = 0 à 6 mois sans corticothérapie

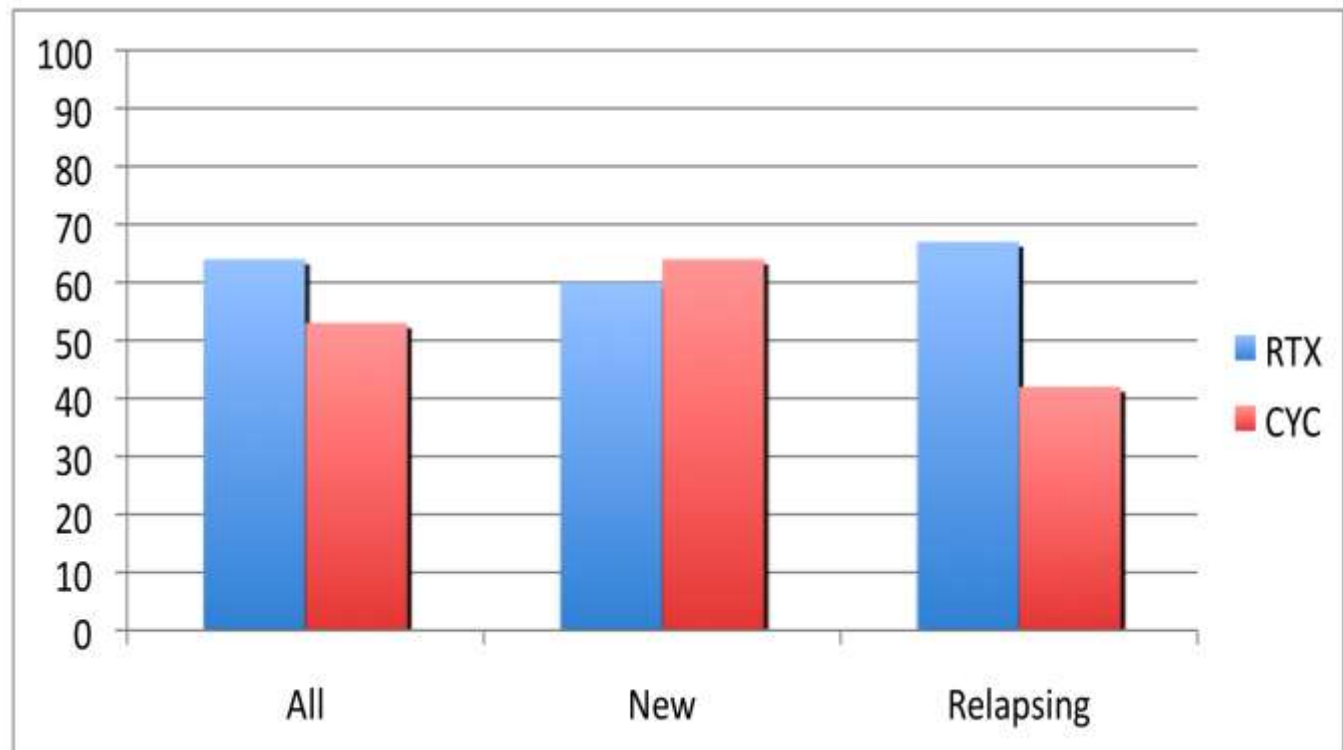
Dans le bras **Rituximab**: **64%**

Bras **Cyclophosphamide**: **53%**

La différence de **11%** entre les groupes remplit les conditions de la non-infériorité ($P < 0.001$).

Sous-groupe des **patients rechuteurs** :

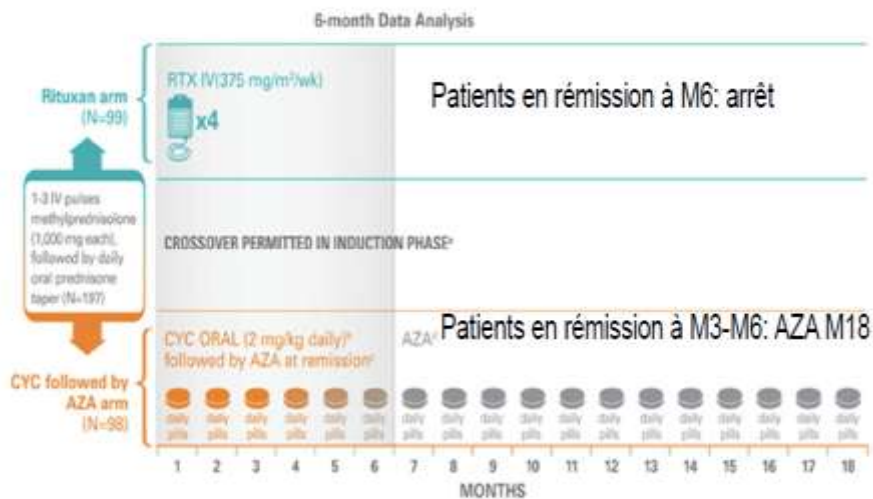
L'objectif est atteint dans le bras **Rituximab** : **67%** / bras **CPM** : **42%** ($p = 0.01$)



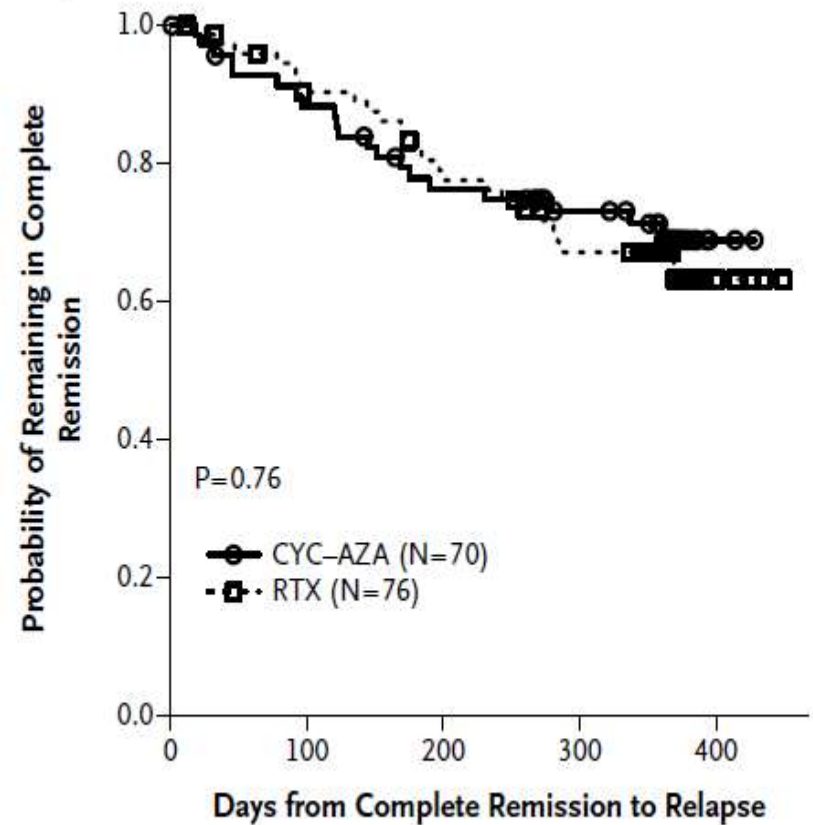
Le RITHUXIMAB dans les vascularites à ANCA

Suivi de RAVE à M18

Specks U et al. *N Engl J Med* 2013;369:417



A Time to First Relapse after Complete Remission, According to Treatment



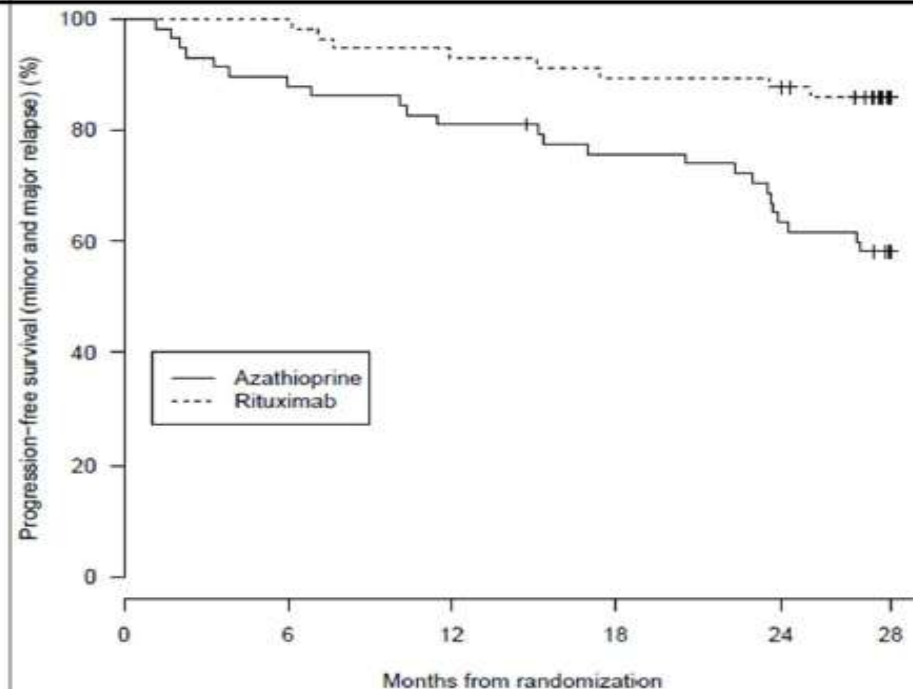
No. at Risk

CYC-AZA	70	61	51	43	3
RTX	76	65	55	45	5

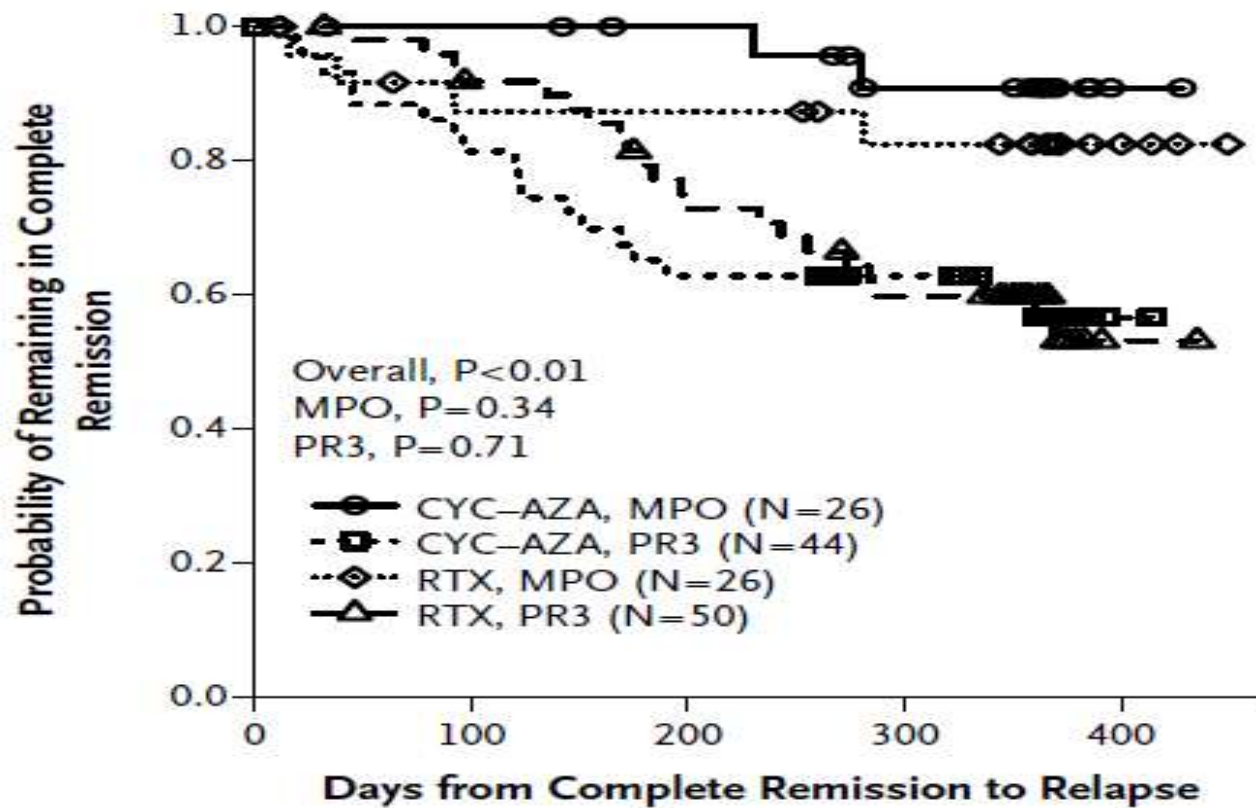
ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis

A 18 mois, les patients RAVE qui ont reçu 1 seul cycle de RTX en induction, rechutent moins que ceux sous AZA en continu !!!



RAVE: Time to first relapse after complete remission according to treatment and baseline type of ANCA



No. at Risk

CYC-AZA, MPO	26	26	24	19	2
CYC-AZA, PR3	44	36	28	25	2
RTX, MPO	26	21	21	18	4
RTX, PR3	50	45	35	28	2

Etude RITUXVAS

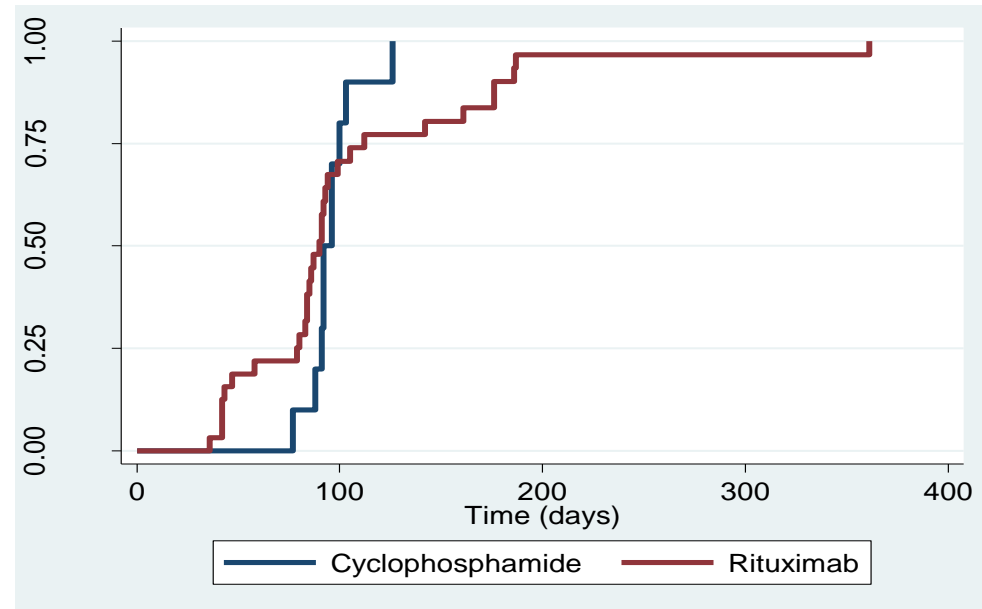
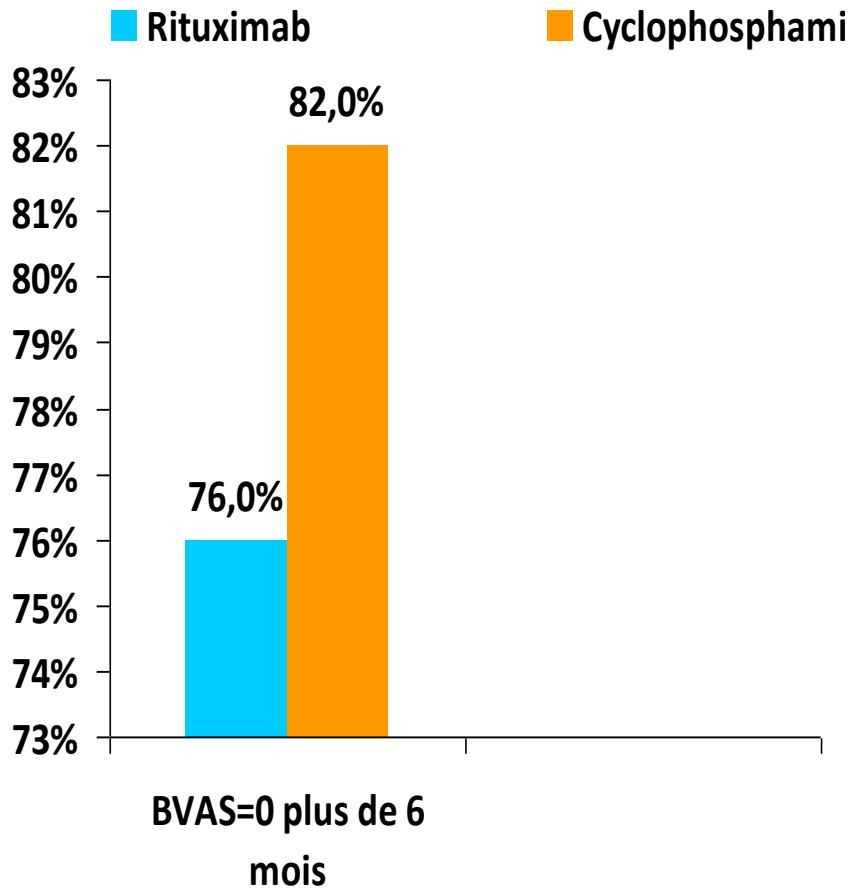
	RTX	CYC	Both
Patients	33	11	44
Age	68	67	68
PR3/MPO-ANCA	20/13	5/6	25/19
GFR (ml/min/1.73m ²)	25	15	21
Dialysis	24%	9%	20%



CYC 2 x 15 mg/kg + RTX 4 x 375 mg/m² (n = 33)

CYC 6-10 x 15 mg/kg (n = 11)

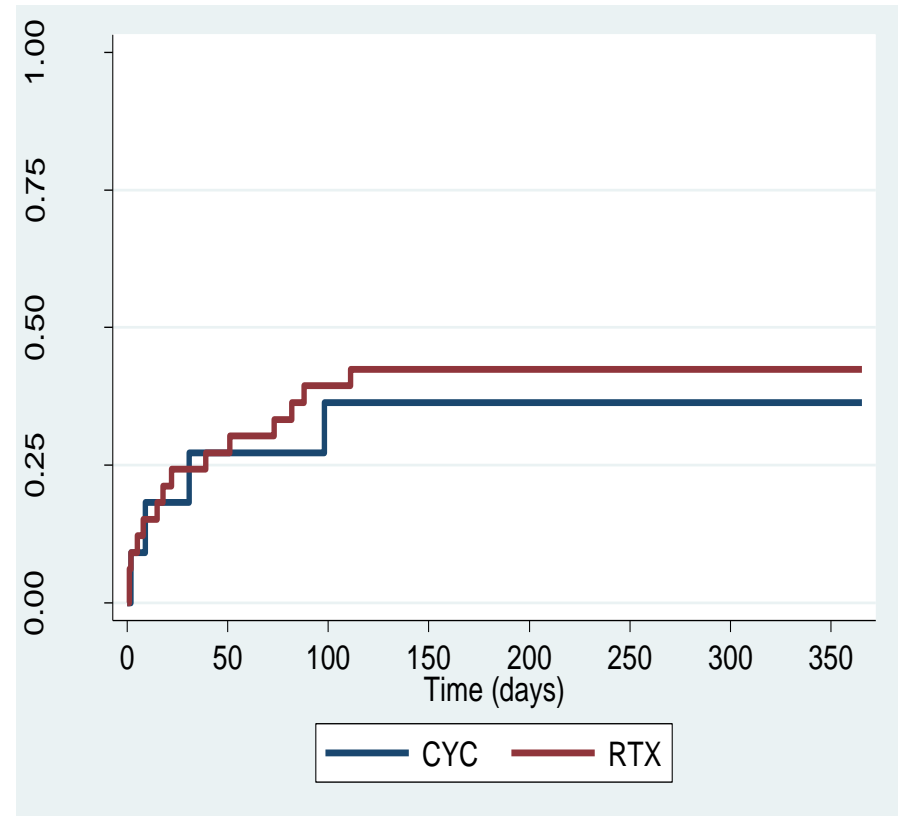
Etude RITUXVAS : Résultats



Etude RITUXVAS : Résultats

Effets indésirables sévères et objectifs secondaires

	RTX	CYC
SAEs	31 (42%) 1.0 /pat yr	12 (36%) 1.1 /pat yr
Infections	21 (39%) 0.66/pat yr	7 (21%) 0.60/pat yr
Death	6 (18%)	2 (18%)



EDITORIALS



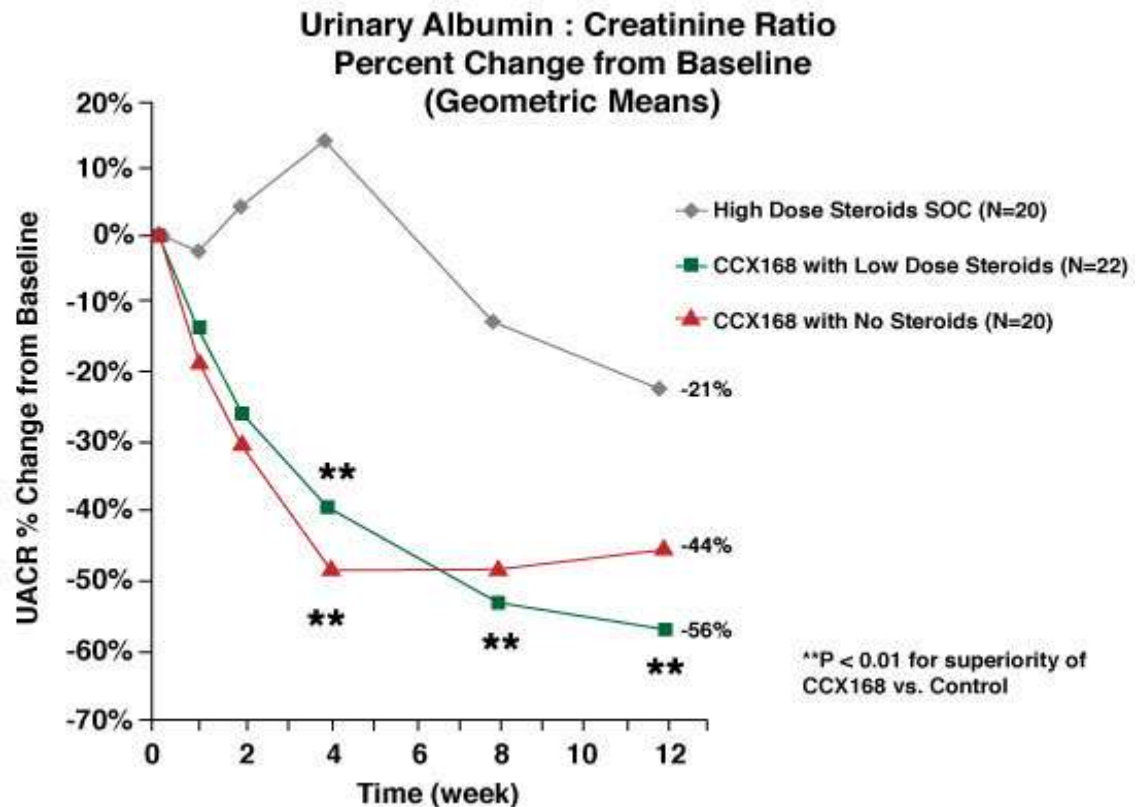
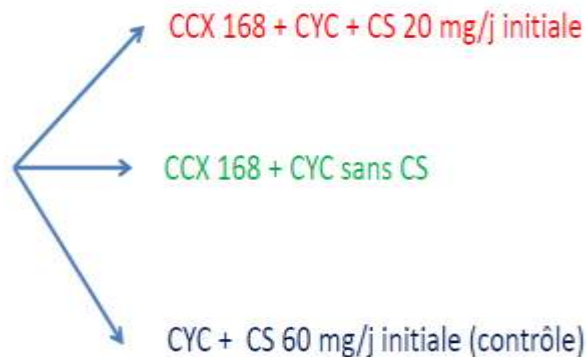
Rituximab in ANCA-Associated Disease

Ronald J. Falk, M.D., and J. Charles Jennette, M.D.

- ➔ **Dans l'induction de la rémission**, RTX non inférieur au CYC p.o. des vascularites à ANCA sévères
- ➔ Pas de différence dans les sous-groupes avec atteinte rénale sévère ou hémorragie intra-alvéolaire
- ➔ RTX : **meilleur profil de tolérance que le CYC**

Efficacité du CCX168, un inhibiteur du récepteur C5A, dans les vascularites ANCA : résultats de l'étude CLEAR, essai randomisé de phase 2

Étude pilote: 28 patients



- CCX 168 + CYC **au moins aussi efficace** que forte CS + CYC sur les manifestations rénales et non rénales
- CCX 168 a un potentiel **effet d'épargne des corticoïdes**
- **Pas de signal de toxicité** du CCX 168
- Conclusion: l'inhibiteur du récepteur du C5A est une **alternative aux stéroïdes**. A confirmer par une étude de phase 3.

ESSAI MAINRITSAN

Induction therapy

1 g x 3 i.v. methylprednisolone

Prednisone (1 mg/kg/day)
then 20 mg/d at 3 months
then 10 mg/d at 6 months

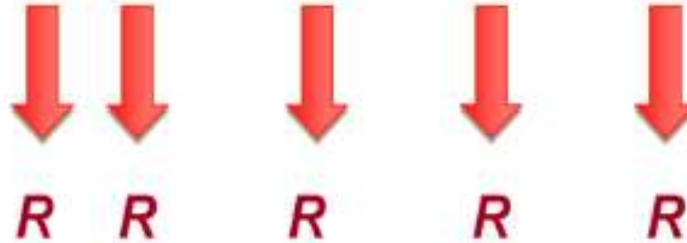
CYC i.v.

0.6 g/m² x 3 then 0.7 g/m² x 3

Maintenance therapy

R = 500 mg RTX infusion

2 wks 5 months 6 months 6 months
+ 2 wks



AZA 2 mg/kg/d then tapering, for 22 months

Major
relapse rate
at 28 months

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

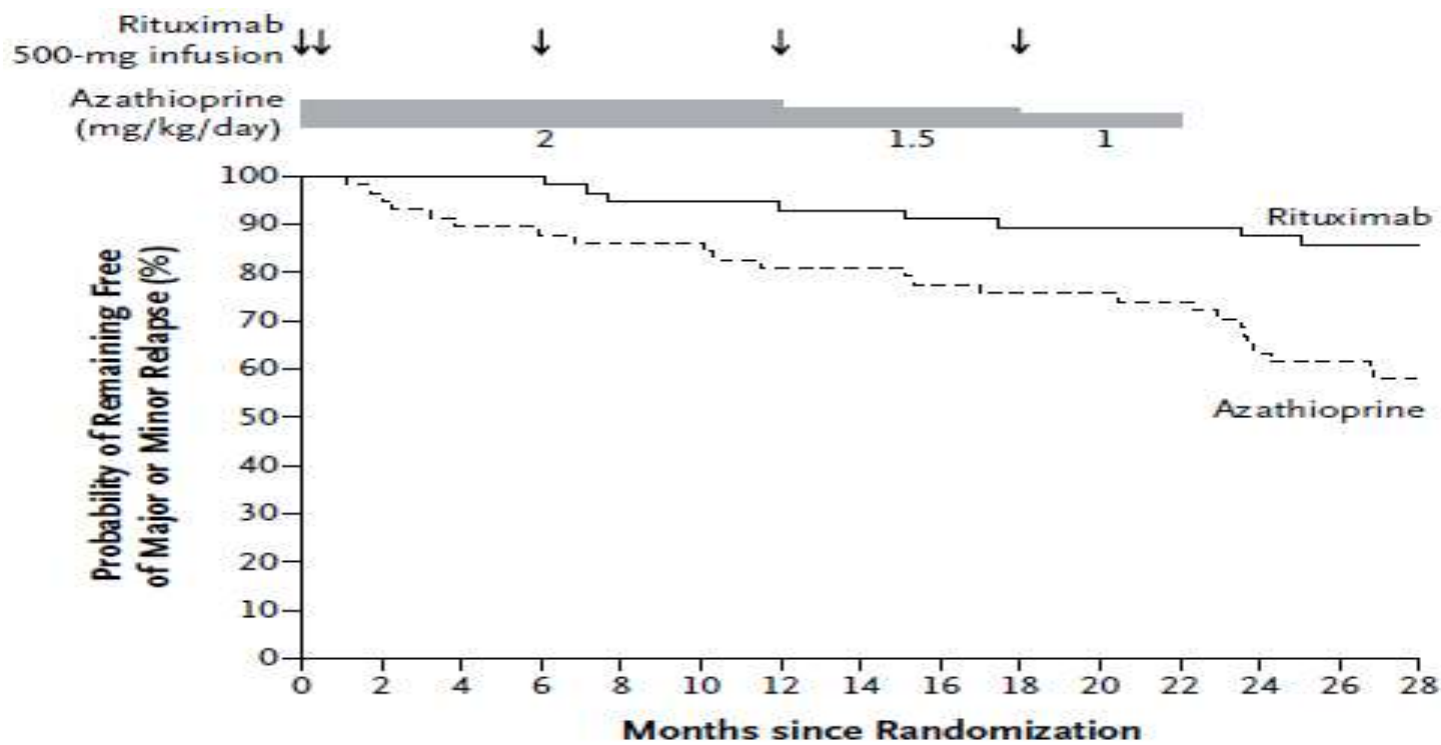
ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 6, 2014

VOL. 371 NO. 19

Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis

L. Guillevin, C. Pagnoux, A. Karras, C. Khouatra, O. Aumaître, P. Cohen, F. Maurier, O. Decaux, J. Ninet, P. Gobert,



No. at Risk

Rituximab	57	57	57	57	54	54	53	53	52	51	51	51	50	47	36
Azathioprine	58	56	52	51	50	50	47	47	44	43	43	42	36	35	30

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 6, 2014

VOL. 371 NO. 19

Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis

L. Guillevin, C. Pagnoux, A. Karras, C. Khouatra, O. Aumaître, P. Cohen, F. Maurier, O. Decaux, J. Ninet, P. Gobert, T. Quémeneur, C. Blanchard-Delaunay, P. Godmer, X. Puéchal, P.-L. Carron, P.-Y. Hatron, N. Limal, M. Hamidou, M. Ducret, E. Daugas, T. Papo, B. Bonnotte, A. Mahr, P. Ravaud, and L. Mouthon, for the French Vasculitis Study Group*

Immunoglobulines

Gamma globulines	D0	M28
AZA	6.1	8.1
RTX	6.8	7.4

ANCA

%	Diagnosis	Rémission avec CPM	M28
AZA	93.2	69.6	60.8
RTX	94.7	53.7	24.4

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 6, 2014

VOL. 371 NO. 19

Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis

L. Guillevin, C. Pagnoux, A. Karras, C. Khouatra, O. Aumaître, P. Cohen, F. Maurier, O. Decaux, J. Ninet, P. Gobert, T. Quémener, C. Blanchard-Delaunay, P. Godmer, X. Puéchal, P.-L. Carron, P.-Y. Hatron, N. Limal, M. Hamidou, M. Ducret, E. Daugas, T. Papo, B. Bonnotte, A. Mahr, P. Ravaud, and L. Mouthon, for the French Vasculitis Study Group*

Infections	AZA	RTX	outcome
Lung infections	2	1	recovery
GI infections	1	2	recovery
Herpes zoster	1	1	recovery
septicemia	1		Death
TBK	1	1	recovery
Pneumocystis	0	1	recovery

TAKE HOME MESSAGE

- Survenue de rechutes tardives dans le bras RTX après la fin du suivi de l'essai, mais toujours plus faible qu'avec l'AZA
- Meilleure survie globale sous RTX
- Justification probable à un traitement d'entretien par RTX plus prolongé

Rituximab Vasculitis Maintenance Study (RITAZAREM)

An International, Open Label, Randomised Controlled Trial Comparing Rituximab With Azathioprine as Maintenance Therapy in Relapsing ANCA-associated Vasculitis.

RITAZAREM: 1g / 4 mois soit 5g en 16 mois (EUVAS) vs AZA po.

160 patients , Suivi: 42 mois

Analyse résultats: 2018

AMM en entretien ?

Le RITHUXIMAB dans les vascularites à ANCA

EN CONCLUSION

- RAVE / RITUXVAS:

Induction: RTX = CYC



AMM

- Effets indésirables aussi fréquents

sous RTX ou CPM: 25% (pneumopathies)

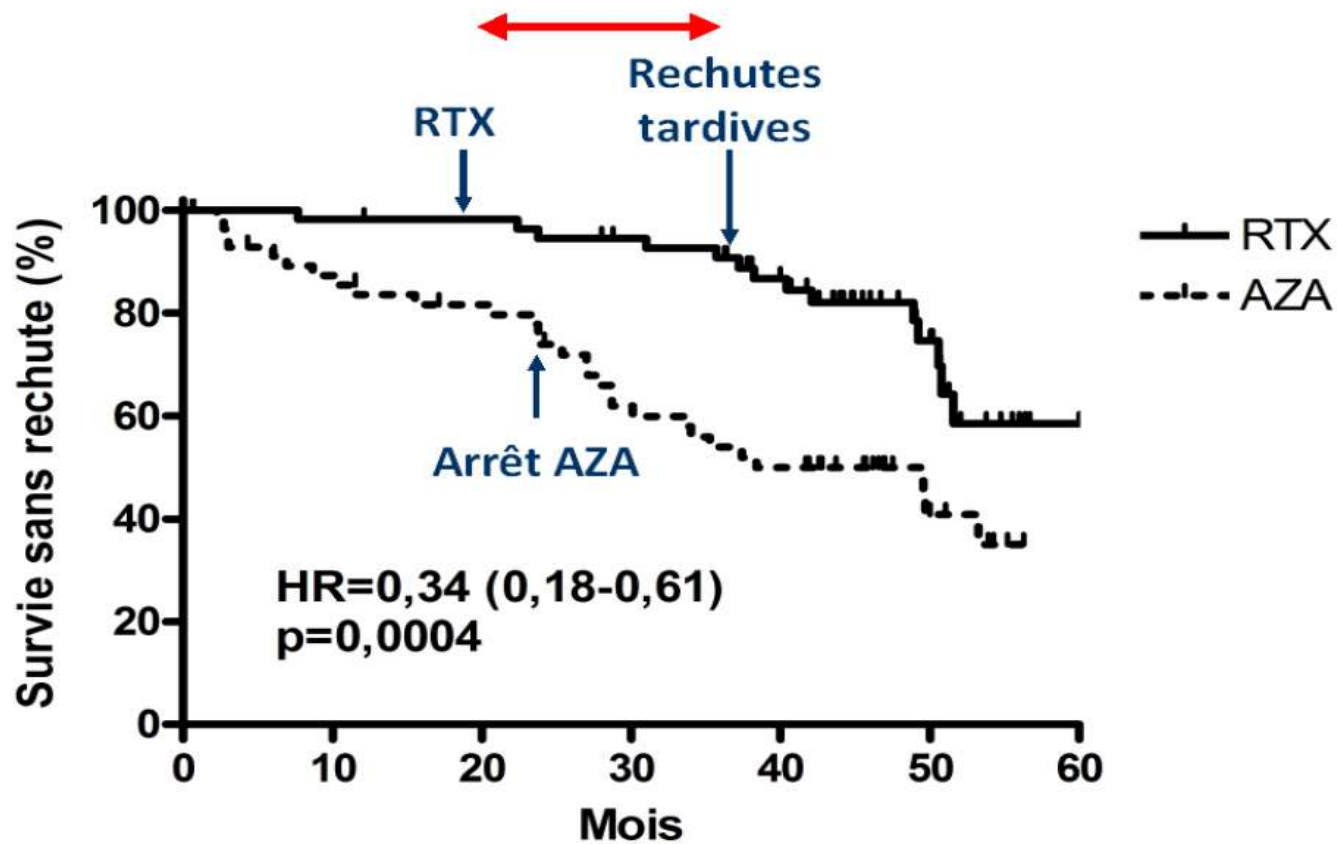
- MAINRITSAN:

Entretien à 2 ans : RTX > AZA

avec un profil de tolérance similaire

AMM ?

MAINRITSAN extension of follow up.

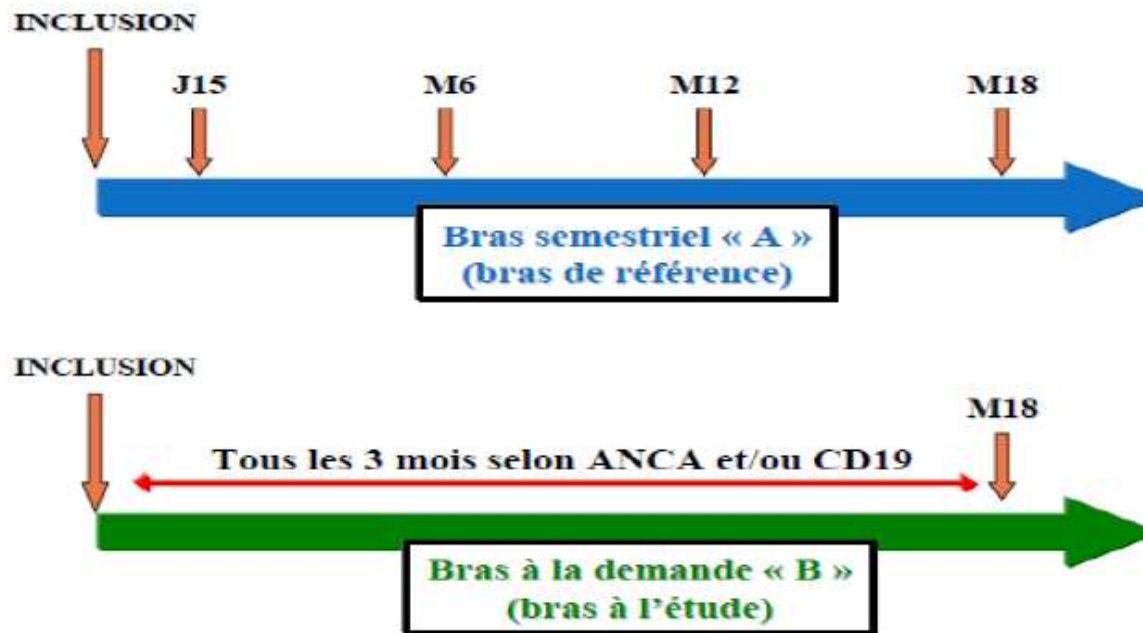


Les MAINRITSAN se suivent mais ne se ressemblent pas

Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée.

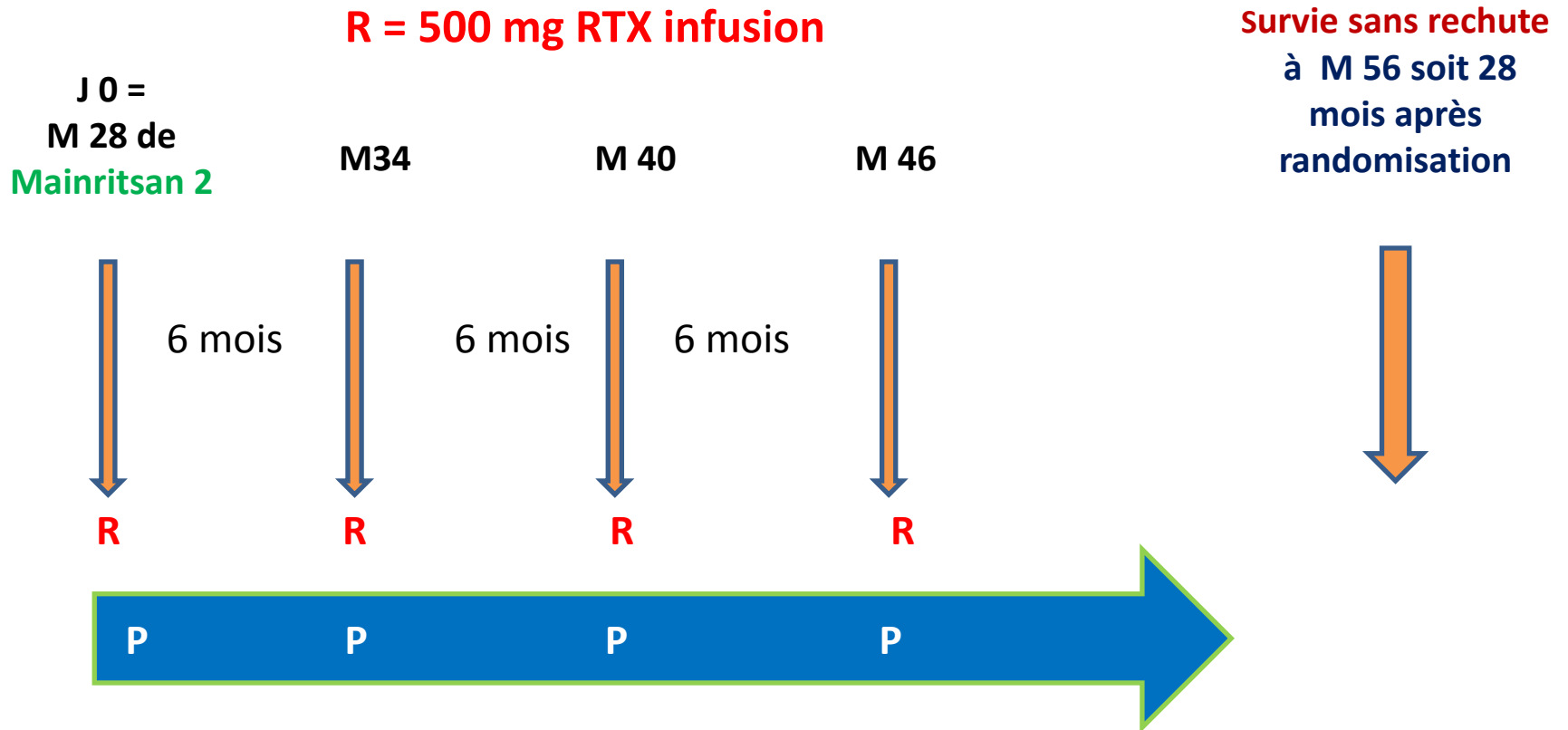
MAINRITSAN2

2 bras de randomisation :



Valeur prédictive de la re-positivation ou de la persistance des **ANCA et/ou des lymphocytes B (CD19+)** pour prédire la rechute : **RTX à la carte.**

MAINRITSAN 3



Durée optimale du traitement d'entretien par le RTX > 2 ans ?
RTX vs PLACEBO.

Recommandations 2014

Traitement d'induction (AMM):

RITUXIMAB: RTX 375 mg/m² x 4

en 1^{ère} intention:

- Les femmes en âge de procréer (plus de 30 ans).

en 2^{ème} intention (rechute):

- Echec ou réponse incomplète au CPM
- Dose cumulée de CPM > 10gr.
- Intolérance au Cyclophosphamide ou complication liée à l'exposition préalable au cyclophosphamide (cystite hémorragique, par exemple).

Traitement d'entretien:

Rituximab: 500 mg tous les 6 mois pendant 18 mois

Recommandations 2014

Le RTX **ne peut être recommandé en 1^{ère} intention** dans les formes de vascularites à ANCA exclues de l'essai RAVE:

- La granulomatose éosinophile avec polyangéite (**Churg et Strauss**).
- La vascularite associée aux anticorps antimembrane basale glomérulaire (**Goodpasture**).
- Les patients avec **hémorragie alvéolaire** nécessitant une ventilation mécanique.
- Les patients ayant une insuffisance rénale rapidement progressive avec une **créatinémie supérieure à 350 mmol/L**.
- Les formes ne nécessitant pas le CPM (**non sévères**).
- chez les patients ayant des manifestations **granulomateuses au premier plan** (granulomatoses ORL isolées, sténoses trachéales ou bronchiques, tumeur orbitaire, ou pachyméningite) .

Biothérapies dans les vascularites à ANCA

– Lymphocyte B (CD 20+)

RITUXIMAB

RAVE/RITUXVAS/MAINRITSAN

–TNF:

anti-TNF: **WGET** (Etanercept) et Infliximab

–Auto-anticorps:

échanges plasmatiques : MEPEX

– Co-stimulation : CTLA4- Ig (Abatacept)

Etanercept WGET

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Etanercept plus Standard Therapy for Wegener's Granulomatosis

The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group*

174 patients

CS + CYC puis MTX ou AZA + Etanercept

VS

CS + CYC puis MTX ou AZA + Placebo

Suivi moyen : 27 mois

Objectif: maintenir la rémission pour une durée d'au moins 6 mois.

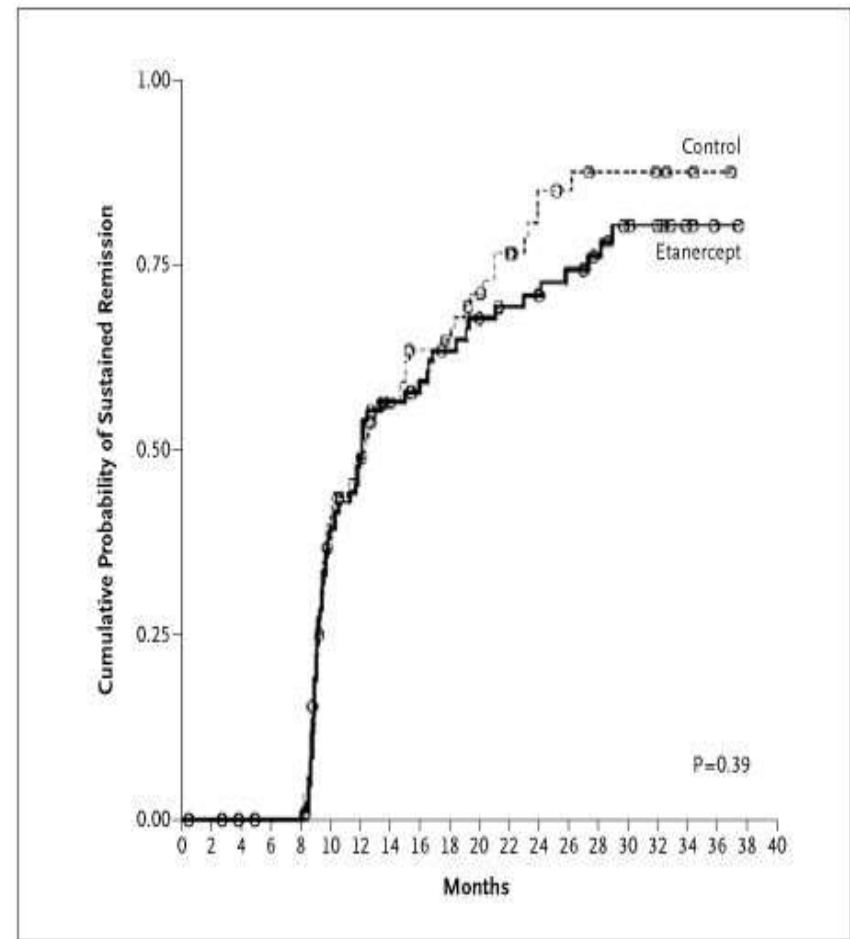
WGET

Remission, faible activité, rechute

Table 2. Sustained Remission, Achievement of Remission, Disease Control, and Disease Flares.*

Variable	Control Group	Etanercept Group	Hazard Ratio (95% CI) [†]	P Value
<i>no./total no. (%)</i>				
Remission				
BVAS/WG=0 at any time during trial	84/91 (92.3)	80/89 (89.9)	0.86 (0.63–1.18)	0.35
Analyses stratified according to disease severity at baseline				
Severe	61/66 (92.4)	57/62 (91.9)	0.91 (0.63–1.32)	0.77‡
Limited	23/25 (92.0)	23/27 (85.2)	0.80 (0.44–1.43)	
Analyses stratified according to new or existing disease at baseline				
New disease	46/49 (93.9)	28/31 (90.3)	0.71 (0.44–1.16)	0.31‡
Existing disease	38/42 (90.5)	52/58 (89.7)	1.03 (0.67–1.57)	
Sustained low level of disease activity				
BVAS/WG <3 for ≥6 mo	77/85 (90.6)	77/89 (86.5)	0.85 (0.62–1.17)	0.32
Analyses stratified according to disease severity at baseline				
Severe	57/60 (95.0)	52/62 (83.9)	0.70 (0.48–1.03)	0.11‡
Limited	20/25 (80.0)	25/27 (92.6)	1.24 (0.69–2.24)	
Analyses stratified according to new or existing disease at baseline				
New disease	44/46 (95.7)	28/31 (90.3)	0.74 (0.46–1.21)	0.26‡
Existing disease	33/39 (84.6)	49/58 (84.5)	1.09 (0.70–1.70)	
<i>no. of flares/total no. of patients (no./100 person-yr)</i>				
Disease flares during study treatment				
All flares	116/91 (74.1)	107/88 (66.3)	0.89 (0.62–1.28)	0.54
Adjustment for existing disease			0.78 (0.55–1.11)	0.17
Severe flares	20/91 (12.8)	27/88 (14.9)	1.05 (0.61–1.80)	0.87

Stone, NEJM, 2005



Kaplan–Meier Estimates of the Time to Sustained Remission. Sustained remission was defined as a BVAS/WG of 0 for a minimum of six months. The P value was determined by means of the log-rank test. Circles indicate censored observations.

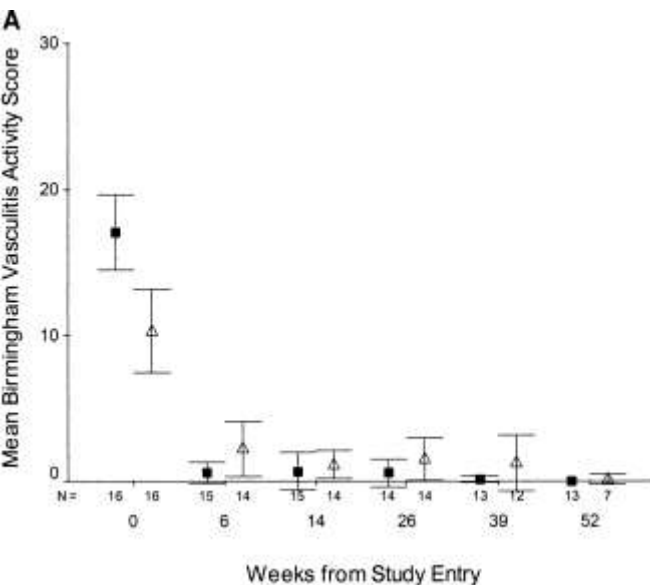
- Rémission : 72.4% des patients, **MAIS**
- Rechutes: 49%
- taux élevé de **cancers** dans le groupe Etanercept.

CONCLUSIONS:
Inefficacité de l'éтанercept dans la prévention de rechutes de la GW.

INFLIXIMAB dans les vascularites à ANCA

Prospective study of TNF alpha blockade with **infliximab** in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis.

J Am Soc Nephrol. 2004 Mar;15(3):717-21.



○ **Infliximab** + traitement conventionnel: 88% de rémission et réduction des CS

○ **Infections sévères (21%)**

Booth A. *J Am Soc Nephrol*, 2004.

○ Place de **l'infliximab** dans les vascularites réfractaires

Bartolucci P. *Rheumatology*, 2004.

○ A long terme :
parmi les répondeurs, **70% de rechutes.**
Infliximab : traitement suspensif.

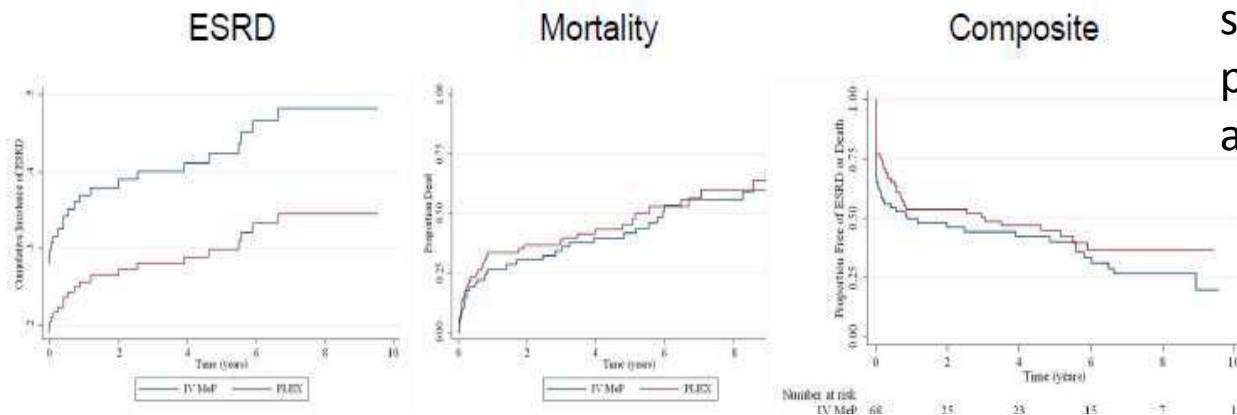
Biothérapies dans les vascularites à ANCA

- Lymphocyte B (CD 20+)
RITUXIMAB
RAVE/RITUXVAS/MAINRITSAN
- TNF:
anti-TNF: WGET (Etanercept) et Infliximab
- Auto-anticorps:**
échanges plasmatiques : **MEPEX**
- Co-stimulation : CTLA4- Ig (Abatacept)

Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis

Development of ESRD and mortality
(MEPEX trial, creatinine > 500 μ mol/L at diagnosis)

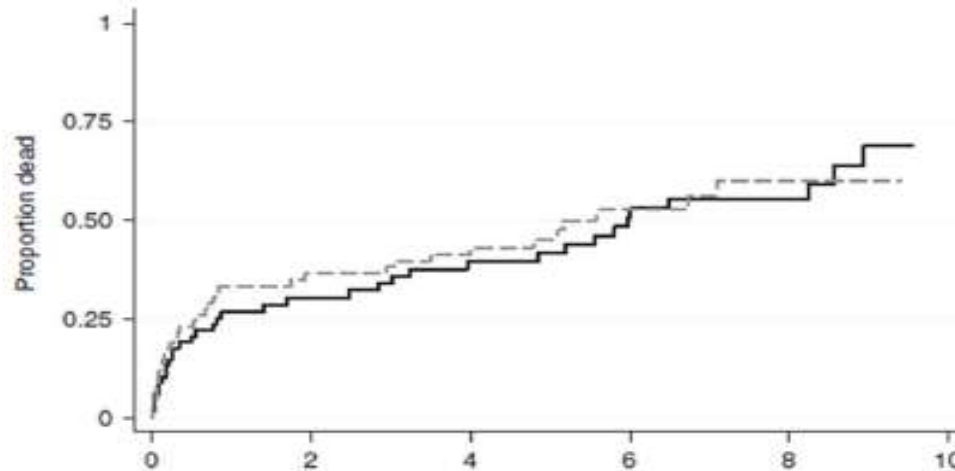
Comparer EP vs 3 bolus d'1g de Méthylprednisolone associés à une corticothérapie standard+Endoxan chez des patients ANCA positifs et avec créatinine>500 μ mol/L.



- **Amélioration significative de la survie rénale**
EP: 69 vs MP: 43
- **Pas d'amélioration de la survie globale**
EP: 16 vs MP: 16

Actualisation des données de MEPEX à 4 ans Walsh M. Kidney Int 2013

Toujours pas d'amélioration de la survie



Essai PEXIVAS en cours

EP précoces créat < 200 μmol

7 EP de 60 ml/kg en 14 jours (> 3 litres)

Intérêt des EP : HIA , cl. creat < 50 ml/mn

Épargne cortisonique ?

Biothérapies dans les vascularites à ANCA

- Lymphocyte B (CD 20+)
RITUXIMAB
RAVE/RITUXVAS/MAINRITSAN
- TNF:
anti-TNF: WGET (Etanercept) et Infliximab
- Auto-anticorps:
échanges plasmatiques : MEPEX
- **Co-stimulation : CTLA4- Ig (Abatacept)**

CONCISE REPORT

An open-label trial of abatacept (CTLA4-IG)
in non-severe relapsing granulomatosis with
polyangiitis (Wegener's)

Carol A Langford,¹ Paul A Monach,² Ulrich Specks,³ Philip Seo,⁴ David Cuthbertson,⁵
Carol A McAlear,⁶ Steven R Ytterberg,³ Gary S Hoffman,¹ Jeffrey P Krischer,⁵
Peter A Merkel,^{2,6} for the Vasculitis Clinical Research Consortium

- Etude prospective, ouverte, monocentrique
- 20 GPA en rechute non sévère
- Durée médiane de rémission = 14.4 mois
- 11 patients sur 15 sevrés en corticoïdes
- Toxicité « acceptable » (9 EI sévères dont 7 infections)

Ann Rheum Dis, 2013

Abatacept (CTLA4-Ig) for the Treatment of Relapsing, Non-Severe, Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's)

ABROGATE

- Essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo **est en cours**.
- évaluer l'efficacité de l'Abatacept pour maintenir une rémission soutenue sans CS dans GPA non sévère récidivante.
- traitement et suivi au moins 12 mois.

Estimated Enrollment:	150
Study Start Date:	April 2015
Estimated Study Completion Date:	September 2018
Estimated Primary Completion Date:	August 2018 (Final data collection date for primary outcome measure)

Les formes réfractaires

(Définies par l'absence de contrôle après 3 mois d'un traitement par cyclophosphamide oral)

Intravenous Immunoglobulins for Relapses of Systemic Vasculitides Associated With Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies

Results of a Multicenter, Prospective, Open-Label Study of Twenty-Two Patients

Ig IV 0,5 mg/Kg/j , 4 j consécutifs/mois pdt 6 mois puis trt libre associés aux CS et IS

RESULTATS:

- 21 patients inclus
- 20/21 pts ont eu une réponse initiale.
- **à 9 mois :**
 - 13 RC, 1 RP, 7 rechutes
- **à 24 mois:** 7 RC

CONCLUSION :IVI Gs are a safe, well-tolerated, and effective concomitant treatment for relapses of WG and MPA. We believe that because of these qualities, IVIGs should be included in the therapeutic approach to ANCA-associated systemic vasculitides.

Essai prospectif multicentrique randomisé (21 patients)

Etude RATTRAP

Groupe Français d' Étude des Vascularites

French Vasculitis Study Group

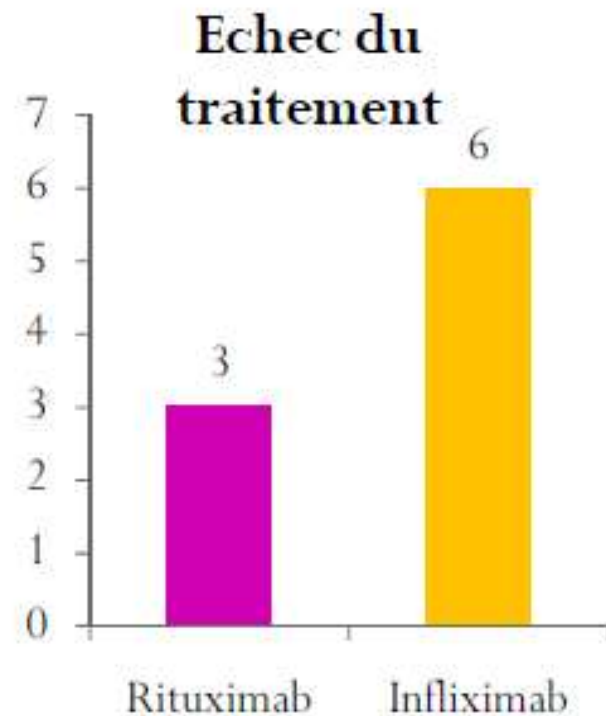
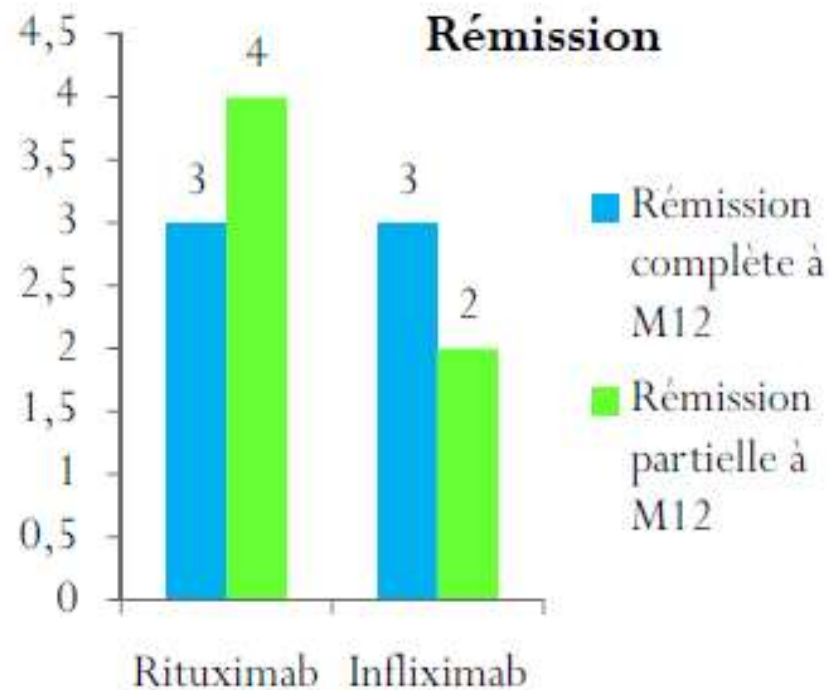
RATTRAP

Traitement par infliximab versus rituximab
des vascularites nécrosantes systémiques ANCA positives,
en rechute ou réfractaires
aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs

Critère de jugement principal : RC et RP à 12 mois.

Critère secondaire: tolérance

RATTRAP



Tend vers une supériorité du RTX, mais pas de différence significative

2 décès: 1 Aspergillose invasive (Groupe Infliximab); 1 mort subite (Groupe RTX)

Infliximab or rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: long-term follow-up.

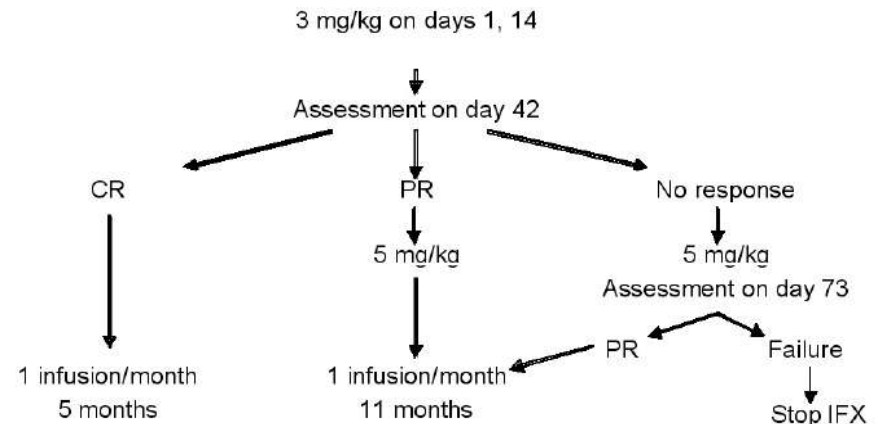
A prospective randomised multicentre study on 17 patients

M. de Menthon¹, P. Cohen¹, C. Pagnoux¹, M. Büchler², J. Sibilia³, F. Détrée⁴,

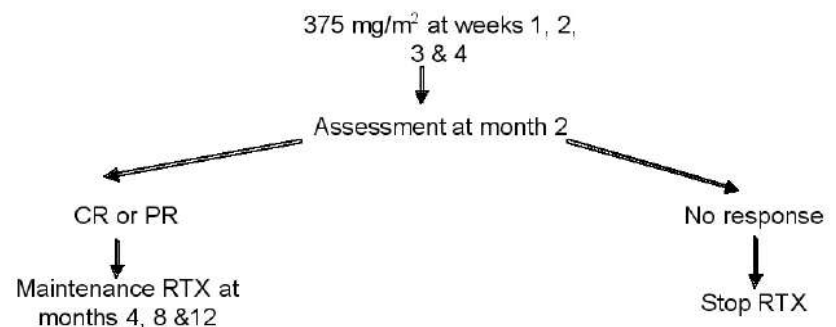
Key messages:

- In the short term, infliximab and rituximab were both able to induce a remission of refractory and/or severe ANCA-associated vasculitides, when prescribed in addition to steroids and cytotoxic agents.
- In the long term, rituximab was more effective than infliximab in maintaining remission. In addition, when patients failed to respond to infliximab, rituximab was able to induce remission in most cases.

Infliximab



Rituximab



Alemtuzumab et vascularites à ANCA

Ann Rheum Dis. 2008 Sep;67(9):1322-7. Epub 2007 Nov 29.

Long-term follow-up of relapsing/refractory anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis treated with the lymphocyte depleting antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H).

Walsh M, Chaudhry A, Jayne D.

Vasculitis Clinic, Box 118, Addenbrooke's Hospital, Hills Road, Cambridge, CB2 2QQ, UK. mwwalsh@ucalgary.ca

Abstract

OBJECTIVE: Lymphocytes are a contributor to the pathogenesis of anti-neutrophil cytoplasm antibody (ANCA) associated vasculitis (AASV). Conventional immunosuppressive therapy is associated with high rates of relapse and toxicity. Humanised monoclonal anti-CD52 antibodies (alemtuzumab, CAMPATH-1H) selectively deplete lymphocytes. We present long-term follow-up results of patients with relapsing/refractory AASV treated with CAMPATH-1H.

PATIENTS AND METHODS: Between 1991 and 1999, 71 patients with refractory or relapsing AASV received CAMPATH-1H at Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK. Other immunosuppressive drugs were discontinued and prednisolone was tapered to 10 mg/day.

RESULTS: The mean follow-up time was 5 years. In all, 79% had previously received cyclophosphamide (median dose 150 g). At the time of treatment, 42% had renal involvement (median creatinine for the cohort 101 micromol/litre excluding six patients who were dialysis dependent) and 18% were critically ill from AASV and required the intensive care unit. A total of 60 patients (85%) obtained a remission after treatment with CAMPATH-1H but 43 relapsed (median 9.2 months); 24 had a remission greater than 1 year, of which 10 had a remission of at least 3 years. A total of 31 patients died (median survival time of 106 months). Age >50 years, dialysis dependency and the development of a severe infection at the time of treatment were associated with an increased risk of death in multivariable analysis. Adverse events were common; 28 patients developed an infection, 3 malignancy and 8 thyroid disease.

CONCLUSIONS: CAMPATH-1H induced remission in most patients with difficult to treat AASV. However, relapse and adverse events were common. Further study of CAMPATH-1H as an induction agent in AASV is warranted.

Alemtuzumab as Remission Induction Therapy in Behçet Disease: A 20-year Experience

Aladdin J. Mohammad, Rona M. Smith, Yok W. Chow, Afzal N. Chaudhry and David R.W. Jayne

Conclusion. Alemtuzumab led to remission in the majority of patients with difficult-to-treat BD. Relapse was common and may be associated with lower dosing. Adverse events included infusion reactions and new autoimmunity. Achieving complete lymphocyte depletion did not affect the remission rate or duration

Syndrome de Churg et Strauss et RTX

Fait clinique

Le rituximab comme traitement d'induction dans la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg et Strauss): à propos de 6 cas[☆]

Pavel Novikov^{a,c}, Sergey Moiseev^{a,*,c}, Ilya Smitienko^{b,c}, Eugenia Zagvozdina^{a,c}

^a Clinique de néphrologie, de médecine interne et des maladies professionnelles, Rossolimo 11/5, 119435 Moscou, Russie

^b Première école médicale étatique de Moscou, 119435 Moscou, Russie

^c Université de l'Amitié des Peuples Russes, 119435 Moscou, Russie

Rituximab for the treatment of Churg–Strauss syndrome with renal involvement

Rodrigo Cartin-Ceba¹, Karina A. Keogh¹, Ulrich Specks¹, Sanjeev Sethi² and Fernando C. Fervenza³

¹Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA, ²Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA and ³Division of Nephrology and Hypertension, Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Correspondence and offprint requests to: Fernando C. Fervenza, E-mail: fervenza.fernando@mayo.edu

Rituximab in the treatment of refractory or relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome)

Jens Thiel¹, Fabian Hässler¹, Ulrich Salzer^{1,2}, Reinhard E Voll^{1,2} and Nils Verhoff^{1,3*}

Rheumatology 2008;47:1104–1105
doi:10.1093/rheumatology/ken175
Advance Access publication 20 May 2008

Rituximab is effective in the treatment of refractory Churg–Strauss syndrome and is associated with diminished T-cell interleukin-5 production

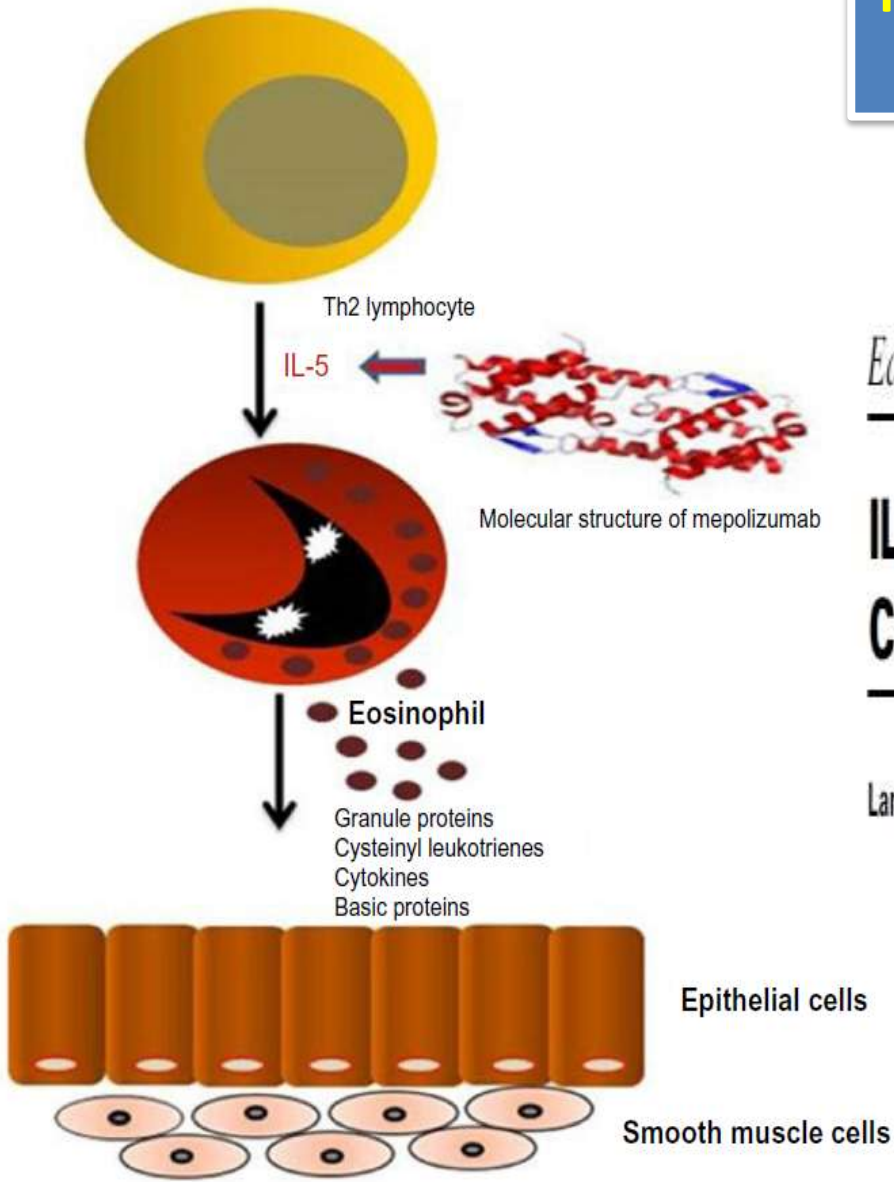
Conclusions: In our analysis on nine patients with EGPA resistant to standard therapy, rituximab proved to be an efficient and safe treatment for ANCA-positive and ANCA-negative patients. Preemptive retreatment with RTX, combined with standard maintenance immunosuppressants, resulted in a sustained treatment response. Prospective, randomized trials evaluating the use of RTX in EGPA are warranted.

MEPOLIZUMAB et EGPA (CHURG et STRAUSS)

Editorial

IL-5 pathway inhibition in the treatment of asthma and Churg-Strauss syndrome

Lanny J. Rosenwasser, MD,^a and Marc E. Rothenberg, MD, PhD^b *Kansas City, Mo, and Cincinnati, Ohio*



MEPOLIZUMAB et EGPA (CHURG et STRAUSS)

Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome

Sophia Kim, MD,^a Gautham Marigowda, MD,^b Eyal Oren, MD,^c Elliot Israel, MD,^b and Michael E. Wechsler, MD^b
Boston, Mass

Extended follow-up after stopping mepolizumab in relapsing/refractory Churg-Strauss syndrome

K. Herrmann, W.L. Gross, F. Moosig

Cryoglobulinémie mixte de type II et RTX

ARTHRITIS & RHEUMATISM

Vol. 60, No. 8, August 2009, pp 2531–2540

Efficacy and Tolerability of **Rituximab** With or Without
PEGylated **Interferon Alfa-2b** Plus Ribavirin in
Severe Hepatitis C Virus–Related Vasculitis
A Long-Term Followup Study of Thirty-Two Patients

ARTHRITIS & RHEUMATISM

Vol. 64, No. 3, March 2012, pp 843–853

A Randomized Controlled Trial of **Rituximab** for the
Treatment of Severe **Cryoglobulinemic Vasculitis**

Am J Nephrol 2016;43:251-260

Improved (4 Plus 2) Rituximab Protocol for Severe Cases of Mixed
Cryoglobulinemia: A 6-Year Observational Study.

Conclusion: In this open, prospective study, RTX appeared to be very effective and safe in the treatment of the most severe cases of MC.

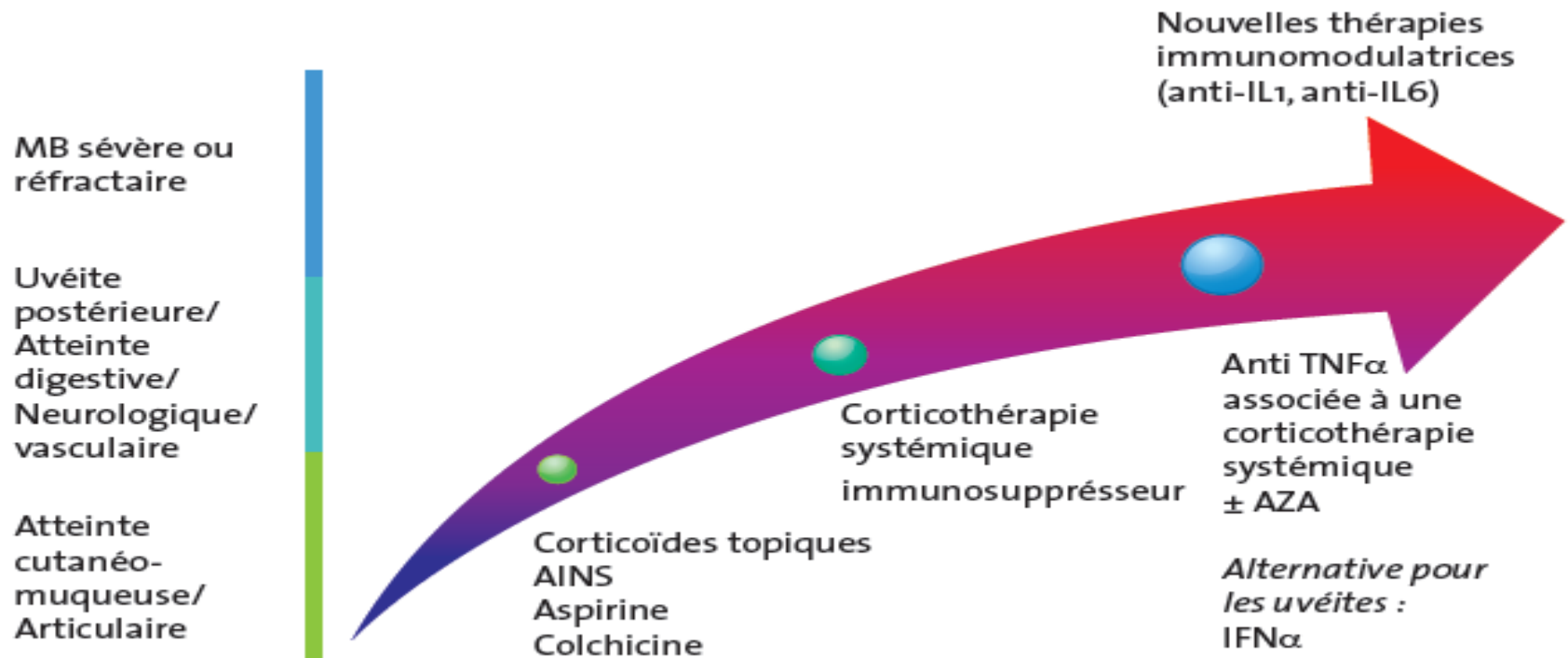
Biothérapies dans maladie de Behçet

Anti-TNF Agents for Behçet's Disease: Analysis of Published Data on 369 Patients*.

Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfikakis PP.

Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease**.

Multicenter study of 124 patients



* Arida A. Semin Arthritis Rheum. 2011 Aug 41(1): 61-70

** H. Vallet et al. / Journal of Autoimmunity xxx (2015) 1-8

CONCLUSION

Pierre
angulaire

- L'association CS-IS mais au prix d'une forte morbi-mortalité : complications CV et infectieuses.

Objectif
majeur

- limiter cette morbi-mortalité.

D'où
l'intérêt

- pour les biothérapies, répondant à cet objectif avec une meilleure tolérance: action ciblée sur les différents acteurs du système immunitaire.

Au total

- Les biothérapies : sont complémentaires du traitement conventionnel, et pour le RTX, pouvant se substituer au CPM dans les formes graves des VAA



Modifications de nos pratiques, MAIS !

Effet suspensif

- Traitement prolongé nécessaire +++

Le risque

- D'effets secondaires tardifs inconnus et inattendus, non détectés dans les études.

Nécessité

- D'études de suivi, de grands registres multicentriques,
- Afin d'évaluer l'efficacité, les répercussions socio-économiques et les effets secondaires à long terme de ces thérapies ciblées.

**Fin de la
présentation**



**Merci pour
votre attention**